

Das Verhalten der kindlichen Haut-, Rachen-
und Stuhlflora im Klinikmilieu,
sowie bei zusätzlicher antibakterieller Therapie
oder veränderter Immunlage

Ilse Engelsberger

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der KINDERKLINIK der Universität München
im Dr. von HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Professor Dr. Klaus Betke

Das Verhalten der kindlichen Haut-, Rachen- und Stuhlflora
im Klinikmilieu, sowie bei zusätzlicher antibakterieller
Therapie oder veränderter Immunlage.

Inaugural-Disseration
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ilse Engelsberger
aus
Rosenheim
Jahr
1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs der Universität
München.

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Marget
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Patienten	2
<u>Ergebnisse</u>	
H a u t f l o r a	6
Methode	6
Statistische Auswertung	7
1. Quantitativer Vergleich	9
a) Gruppenvergleich	9
b) Verlaufskontrolle	10
c) Vergleich hämolysierender-nichthämolysierender Keime	12
2. Qualitativer Vergleich	16
a) Gruppenvergleich	16
b) Verlaufskontrolle	18
R a c h e n f l o r a	22
Methode	22
Statistische Auswertung	23
1. Qualitativer Vergleich	23
a) Gruppenvergleich	23
b) Verlaufskontrolle	30
c) Verhalten gramnegativer Enterobakterien	33
S t u h l f l o r a	37
Methode	37
Statistische Auswertung	38
1. Qualitativer Vergleich	38
a) Gruppenvergleich	38
b) Verlaufskontrolle	43
<u>Diskussion</u>	
A. H a u t f l o r a	46
1. Quantitativer Vergleich	46
a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung	46
b) Kinder unter Antibiotikatherapie	50
c) Kinder mit Immundefizienz	52

2. Qualitativer Vergleich	53
a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung	53
b) Kinder unter Antibiotikatherapie	61
c) Kinder mit Immundefizienz	64
B. R a c h e n f l o r a	71
1. Qualitativer Vergleich	71
a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung	71
b) Kinder unter Antibiotikatherapie	75
c) Kinder mit Immundefizienz	78
C. S t u h l f l o r a	86
1. Qualitativer Vergleich	86
a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung	86
b) Kinder unter Antibiotikatherapie	92
c) Kinder mit Immundefizienz	95
D. Korrelation zwischen Haut-, Rachen- und Stuhlflora	96
Z u s a m m e n f a s s u n g	98
Literatur	102

Einleitung:

"Hospital acquired infections are those which are not apparent on admission but develop afterwards, and when clinically diagnosed do not appear to have been incubated at the time of admission." (1)

Hinter dieser knappen Definition, die mit wenigen Worten den Begriff "Nosocomiale Infektion" interpretiert und umreißt, verbirgt sich ein Problem, das in den letzten Jahren bedrohliche Ausmaße angenommen hat (2, 3, 4), 1970 erwarben bereits 5 % aller Patienten eine Infektion während des Klinikaufenthaltes, 8 % aller Todesfälle im Krankenhaus waren auf nosocomiale Infektionen zurückzuführen (5).

In ihrem Bemühen, den Gefahren, wie sie beispielsweise Intensivpflege oder antibakterielle Therapie mit sich bringen (3, 6, 7, 8), zu begegnen, konzentrieren sich nun manche Untersucher auf die Umgebung des Patienten, insbesondere die Keime auf Oberflächen und in der Luft (6, 9, 10, 11, 13, 14), ihren Übertragungsmodus (10, 23, 24, 25, 26) und ihre Überlebensdauer (6, 15, 16). Andere Autoren messen vor allem der natürlichen Flora des Patienten Bedeutung bei (12, 17 - 22). Aus diesem Grund erschien es uns wichtig, die einem zwangsläufigen Wandel unterworfenen kindlichen Flora zu beobachten und Veränderungen während des Klinikaufenthaltes nachzugehen. Besonders interessierte uns jedoch, ob zwischen der Haut-, Rachen- und Stuhlflora "gesunder", antibakteriell behandelter oder immundefizienter Kinder Unterschiede bestehen - eine Fragestellung, die unseres Wissens nach noch nicht bearbeitet wurde.

Patienten

58 Kinder wurden in die Untersuchung aufgenommen,

24 im Alter von 2 - 15 Jahren, 11 Mädchen und 13 Jungen erhielten keine Antibiotika;

20 zwischen 2 und 13 Jahren, 9 Mädchen und 11 Jungen wurden antibakteriell behandelt;

14 Kinder, mit einer Ausnahme 2 - 17 Jahre alt, 5 Mädchen und 9 Jungen waren entweder primär (4), sekundär oder therapiebedingt immundefizient (10).

Die Auswertung ergibt folgende Altersverteilung:

Alter (Jahre)	Kinder ohne Antibiotika	Kinder mit Antibiotika	Kinder mit Immundefizienz
			1 Neugeborenes
2	1	4	1
3	4	1	1
4	3	2	1
5	2	-	-
6	-	3	-
7	3	-	-
8	-	1	1
9	2	1	-
10	2	4	3
11	3	-	1
12	2	2	3
13	1	2	-
14	-	-	1
15	1	-	-
16	-	-	-
17	-	-	1
n =	24	20	14

Die Diagnosen der von uns untersuchten Patienten lauteten:

1. Kinder ohne Antibiotika:

Adiposogigantismus	1
Allergische Erkrankungen	3
Cerebralschaden	6
Ehlers Danlos Syndrom	1
Entwicklungsrückstand	5
Hyperthyreose	1
Hypothyreose	1
Progr. Muskeldystrophie	1
Hered. Sphärozytose	3
Tumor	2

2. Kinder mit Antibiotika:

Glomerulonephritis	1	
Harnwegsinfekt	1	
Impetigo contagiosa	1	
Lebercirrhose	1	
Meningitis	5	davon Meningokokken 3
		Hämophilus influenzae 1
		ohne Erregernachweis 1
Pneumonie	4	
Purpura Schönlein Hennoch + Tonsillitis	1	
Rheumatoide Arthritis	1	
Röteln-Arthritis	1	
Sepsis	3	davon Staph. aureus 2
		Meningokokken 1
Sinusitis Maxillaris u. ethmoidalis	3	

An Antibiotika wurden eingesetzt:

1. Woche:

2. Woche:

Penicillin	5 mal	1 mal
Penicillinderivate	9 mal	5 mal

1. Woche:

penicillinasestabiles	1 mal
Penicillin	
Cephalexin	3 mal
Chloramphenicol	5 mal
Tobramycin	1 mal
Tetracycline	2 mal
Erythromycin	1 mal
Bactrim ^R =	1 mal
Trimethoprim	
Sulfamethoxazol	
Lincomycin	1 mal
Neoteben	1 mal
Nystatin	-
Streptomycin	-

2. Woche:

1 mal
2 mal Cephalotin 1 mal
2 mal
1 mal
1 mal
1 mal
4 mal
2 mal
2 mal
1 mal
1 mal

In der 1. Woche wurden die Antibiotika 7 mal parenteral - meist im Dauertropf, 1 mal i.m. - verabreicht und 12 mal oral gegeben. Dabei wurden sie vor allem kombiniert angewandt. In der 2. Woche wurden 4 mal parenteral und 15 mal oral Antibiotika angewandt. Überwiegend wurde jedoch nur ein Antibiotikum verordnet.

3. Kinder mit Immundefizienz:

Agammaglobulinämie Bruton	1
Dysphagozytose	1
Wiskott-Aldrich-Syndrom	1
Neugeborene	1
Osteosarkom	1
Verbrennung (Grad 3)	1
M. Werlhof	1
Lymphosarkom (mit leukämischer Transformation)	1
M. Hodgkin	2
Akute Lymphoblastenleukämie	4

Unter cystostatischer Therapie standen 8 dieser Patienten:

(Endoxan) ^R Cyclophosphamid	1
(Purinethol) ^R 6-Mercaptopurin	2

(Methotrexat) ^R Amethopterin	1
(Velbe) ^R Vinblastin	1
Vincristin	5
Cortikoide	7

Mit Antibiotika wurden behandelt:

<u>1. Woche:</u>	3	<u>2. Woche:</u>	4
Penicillin	1 mal	-	
Penicillinderivate	2 mal	1 mal	
penicillinasestabiles Penicillin	1 mal	-	
Chloramphenicol	1 mal	2 mal	
Gentamicin	1 mal	1 mal	
Tobramycin	1 mal	1 mal	
Cephalotin	1 mal	1 mal (Cephalecin)	
Sulfadiazin	-	1 mal	
(Moronal) ^R Nystatin	-	1 mal	

parenteral

1. Woche:	2	2. Woche:	3
-----------	---	-----------	---

oral

1. Woche:	1	2. Woche:	1
-----------	---	-----------	---

Wir fanden unsere kleinen Patienten auf den internen Stationen im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München. Mit Ausnahme der Intensivpflegestation liegen sie alle in verschiedenen Stockwerken, sind also nicht unmittelbar benachbart. Die Kinder verteilten sich gleichmäßig auf die Stationen. Nur die immundefizienten Patienten wurden überwiegend in einer Abteilung aufgenommen. Innerhalb eines Jahres wurde von uns fast jedes Kind untersucht, vorausgesetzt es war älter als 2 Jahre und blieb mindestens 12 Tage in der Klinik.

Soweit möglich, nahmen wir dann am 3., 4., 10. und 11. Tag nach der stationären Aufnahme je einen Hautabklatsch und Rachenabstrich ab und sammelten - wenn auch mit wenig Erfolg - Stuhlproben dieser Tage.

Methode (Hautflora)

Auf methodische Vorgehen soll nur kurz eingegangen werden.
(Weitere Angaben siehe Teil 1).

An den oben genannten Tagen wurden zwischen 14 und 16 Uhr zuerst die Proben der Hautflora im Interskapularbereich und, falls dies nicht möglich war, im Sternalgebiet entnommen. Dazu setzten wir einen genormten Glaszylinder auf die Haut, füllten ihn mit Standardbouillon 1, rieben den Hautbezirk innerhalb des Glaszylinders mit einem Watteträger möglichst gleichmäßig ab, saugten die Flüssigkeit mit Pipetten wieder auf und füllten sie in Zentrifugenröhrchen, die luftdicht verschlossen wurden. Selbstverständlich gingen wir bei allen Arbeiten steril vor. Anschließend wurden 3 mal 0,05 ml verwendet, um die so gewonnenen Keime auf 2 Blut- und 1 Endoplatten auszusäen; die restliche Bouillon wurde 10 Minuten bei 7 500 Umdrehungen zentrifugiert, danach der Überstand bis auf 0,5 ml abgesaugt, der Bodensatz durch vorsichtiges Bewegen suspendiert und der vorherige Arbeitsgang wiederholt. Dann wurden die Platten 2 Tage im Brutschrank inkubiert.

Die aus der einfachen und konzentrierten Bakterienaufschwemmung ermittelte Kolonienzahl wurde auf 10 cm² Hautoberfläche umgerechnet. Für die weitere Auswertung berücksichtigten wir vor allem die Ergebnisse aus dem zentrifugierten Anteil, da der Umrechnungsfaktor pro Kolonie niedriger lag, die Streuung vom Mittelwert somit geringer, die Empfindlichkeit insgesamt aufgrund der größeren Kolonienzahl aber doch wesentlich höher war und bei der qualitativen Beurteilung ein breiteres Keimspektrum erfaßt wurde, das bei Differenzen aus den zusätzlichen Werten ergänzt werden konnte.

Zur Identifizierung entsprechend den Verfahren in der Routinediagnostik benützten wir die Morphologie der Kolonien, die Gramfärbung, sowie übliche Differenzierungsmethoden, z.B. Koagulaseverklumpung und Mannitspaltung zur Abgrenzung pathogener Staphylokokken, den BP-Resistenztest für A-Streptokokken, die Aeskulinprobe für Enterokokken. Die "Bunte Reihe" und häufig auch das Enterotube-Verfahren wurden bei gramnegativen Enterobakterien, die sogenannte Oxidasereaktion bei Neisserien angewandt

Aus technischen Gründen und im Rahmen der Fragestellung verzichteten wir darauf, die für quantitative Untersuchungen wohl exakteste Methode nach Williamson (27) zu übernehmen (12). Zwar sollen damit 95 % der Hautkeime erfaßt werden, doch handelt es sich um ein langwieriges und umständliches Verfahren, das für wiederholte Probenentnahmen kaum geeignet erscheint und meist modifiziert zur Anwendung kommt (17). Im Prinzip haben auch wir uns daran gehalten und glauben die von Sir Graham Wilson aufgestellten Forderungen (20) weitgehend zu erfüllen, um unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen vergleichen zu können.

Statistische Auswertungsmethoden (Hautflora)

Für den quantitativen Vergleich der Hautflora wurden eine zweiseitig geprüfte Varianzanalyse durchgeführt und die linearen Kontraste nach Scheffé berechnet. Um jedoch den Fehler multipler Wiederholungen zu vermeiden und dennoch möglichst viele Kinder zu berücksichtigen, wurde aus den Doppelbestimmungen am dritten, vierten, sowie zehnten und elften Tag nur ein zufällig ausgewählter Wert herangezogen.

Hierfür umfaßten die Stichproben in jeder Woche 21 "gesunde" Kinder im Klinikmilieu, 16 antibakteriell behandelte und in der ersten Woche 13, in der zweiten Woche 12 immundefiziente Kinder. Innerhalb jeder dieser Stichproben wurde die Beziehung zwischen hämolysierenden und nichthämolysierenden Keimen, deren Summe die Gesamtkeimzahl ergibt, mit dem sog. T-Test für abhängige Stichproben überprüft.

Für die qualitative Auswertung wurde das Chi-Quadrat-Verfahren durchgeführt. Es wurden ebenfalls Kontraste berechnet. Hierfür galt das ein- oder zweimalige Auftreten in jeder Woche als positiver Wert.

Auf Veränderungen während des Klinikaufenthaltes wurde kein statistischer Test angewandt, da eine wiederholte und damit abhängige Prüfung weitgehend analoger Werte vermieden werden sollte, und nur die Berücksichtigung der an allen 4 Tagen untersuchten

Kinder die Stichproben erheblich vermindert hätte.

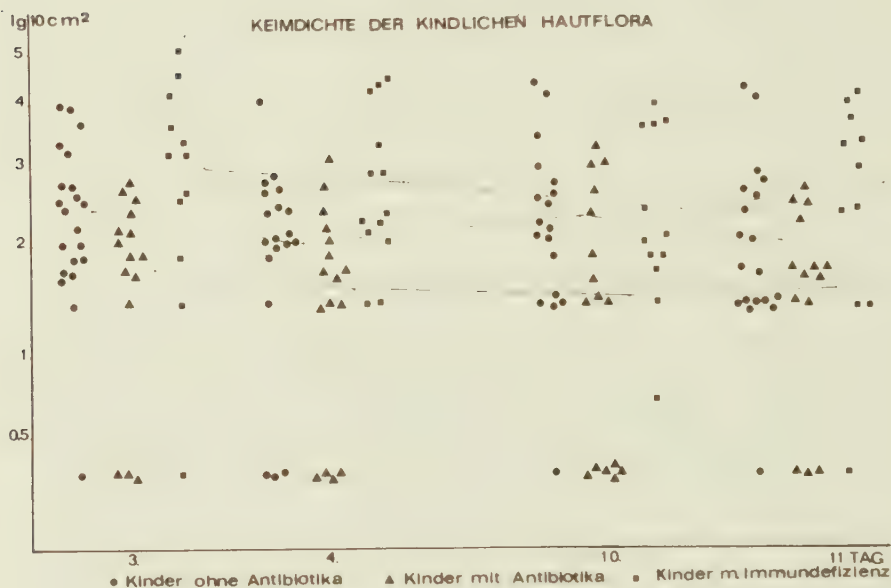


Abbildung 1:

Beobachtung der Keimdicke auf 10 cm² Hautoberfläche bei 21 unbehandelten, 16 antibakteriell behandelten und 13 immundefizienten Kindern am dritten, vierten sowie zehnten und elften Tag nach der stationären Aufnahme. Die Verbindung der pro Tag und Gruppe errechneten Durchschnittswerte (gestrichelte Linien) hier als Anhaltspunkt für Veränderungen während des Klinikaufenthaltes (s. Text).

1. Quantitativer Vergleich der Hautflora

a) Vergleich zwischen den 3 Gruppen - Tabelle 1 -

Durchschnittswerte und Standardabweichungen:

(in lg)

Tag	Kinder ohne Antibiotika	Kinder mit Antibiotika	Kinder mit Immundefizienz
3.	2,418 $\pm$ 1,812	1,741 $\pm$ 1,608	2,975 $\pm$ 1,888
4.	2,059 $\pm$ 1,950	1,553 $\pm$ 1,690	2,759 $\pm$ 1,274
1. Woche:	<u>2,248 $\pm$ 1,843</u>	<u>1,644 $\pm$ 1,663</u>	<u>2,862 $\pm$ 1,644</u>
10.	2,324 $\pm$ 2,023	1,485 $\pm$ 2,232	2,399 $\pm$ 2,288
11.	2,066 $\pm$ 1,950	1,573 $\pm$ 1,520	2,677 $\pm$ 2,212
2. Woche:	<u>2,192 $\pm$ 1,948</u>	<u>1,526 $\pm$ 1,873</u>	<u>2,531 $\pm$ 2,269</u>

Streuung:

(2.)

3.	0,606 - 4,230	0,136 - 3,350	1,087 - 4,862
4.	0,108 - 3,009	-0,136 - 3,242	1,485 - 4,033
1. Woche:	<u>0,405 - 4,092</u>	<u>-0,019 - 3,307</u>	<u>1,218 - 4,506</u>
10.	0,301 - 4,347	-0,747 - 3,715	0,111 - 4,687
11.	0,116 - 4,016	-0,528 - 3,093	0,465 - 4,889
2. Woche:	<u>0,244 - 4,140</u>	<u>-0,347 - 3,398</u>	<u>0,262 - 4,800</u>

In der 1. Woche nach der Stationären Aufnahme wurden 96 Hautabstriche untersucht, 40 entfielen auf Kinder ohne Antibiotikabehandlung (=Gruppe 1), 31 auf Kinder mit Antibiotikabehandlung (=Gruppe 2). 25 erhielten wir von immundefizienten Patienten (= Gruppe 3).

In der 2. Woche des Klinikaufenthaltes kamen von 90 Proben 37 aus Gruppe 1, 30 aus Gruppe 2 und 23 von Gruppe 3.

Unsere Ergebnisse beziehen sich auf den Keimbestand von 10 cm^2 Hautoberfläche. Da es bei einer Gesamtverteilung zwischen $0 - 10^5$ Keimen aber nicht möglich war, statisti-

sehe Testverfahren durchzuführen oder Vergleiche mit Ergebnissen anderer Untersuchungen zu ziehen (46), formten wir die von uns ermittelten Keimzahlen logarithmisch um und erhielten somit annähernd normalverteilte Größen.

Vereinbarungsgemäß ersetzten wir bei sterilen Platten den Wert 0 durch 1, d.h. 1 Kolonie und erhielten somit $\lg 1 = 0$.

Aus den oben genannten Werten läßt sich erkennen, daß die Keimzahlen innerhalb jeder Gruppe erheblich schwankten, insgesamt jedoch die mit Antibiotika behandelten Kinder das geringste Keimwachstum aufwiesen.

Fast erwartungsgemäß folgte die Kontrollgruppe. Die dichteste Flora zeigte sich bei den immundefizienten Kindern.

In der 2. Woche ergab sich eine ähnliche Verteilung der Mittelwerte. Wir beobachteten allerdings eine geringgradige Angleichung der Mittelwerte.

Fassen wir unsere 3 Gruppen jeweils als Stichprobe einer Grundgesamtheit auf, läßt sich mit Hilfe der Varianzanalyse aussagen, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ein quantitativer Unterschied zwischen der Hautflora sog. 'gesunder', antibakteriell behandelter und immundefizienter Kinder besteht. Dies gilt für die Ergebnisse der 1. Woche. Die Berechnung linearer Kontraste nach Scheffé bestätigt, daß mit den genannten Antibiotika behandelte Kinder eine signifikant ($p = 0,01$) spärlichere Hautflora besitzen als unbehandelte. Der Vergleich, immundefiziente Kinder contra Kontrollgruppe, liegt gerade noch unterhalb des Signifikanzniveaus und kann somit wie die Ergebnisse der 2. Woche noch nicht auf eine größere Patientenzahl übertragen werden.

b) Vergleich innerhalb jeder Gruppe als Verlaufskontrolle

Für die Verlaufskontrolle, d.h. das Verhalten jeder Gruppe in diesen 2 Wochen konnten 39 Kinder berücksichtigt werden, da es nicht möglich war, immer die 4 notwendigen Untersu-

chungen durchzuführen.

Kinder ohne Antibiotika:

Durchschnittswerte und Standardabweichungen: - Tabelle 2 -
(in lg)

Tag	n = 16 Kinder	Streuung (2σ)
3.	2,464 ± 1,982	0,482 - 4,446
4.	1,964 ± 2,014	- 0,050 - 3,978
1. Woche:	2,214 ± 1,958	0,216 - 4,212
10.	2,260 ± 2,068	0,192 - 4,433
11.	2,021 ± 2,044	- 0,023 - 4,065
2. Woche:	2,141 ± 2,056	0,085 - 4,197

Von 16 Kindern der Kontrollgruppe gelang es an den festgelegten Tagen 2 mal 32 Hautabstriche zu gewinnen. Bei ausgeprägter Streubreite zeigte sich jedoch nur eine geringfügige Verminderung der Durchschnittswerte von der 1. zur 2. Woche.

Kinder mit Antibiotika:

Durchschnittswerte und Standardabweichungen: - Tabelle 3 -
(in lg)

Tag	n = 13 Kinder	Streuung (2σ)
3.	1,671 ± 1,642	0,029 - 3,313
4.	1,596 ± 1,710	- 0,114 - 3,306
1. Woche:	1,633 ± 1,678	- 0,045 - 3,311
10.	1,758 ± 1,987	- 0,229 - 3,745
11.	1,563 ± 1,572	- 0,009 - 3,135
2. Woche:	1,660 ± 2,079	- 0,419 - 3,739

Kaum eine Veränderung war in den 2 mal 26 Abstrichen der 13 antibakteriell behandelten Kinder während des Klinikaufenthaltes festzustellen.

Immundefiziente Kinder

Durchschnittswerte und Standardabweichungen: - Tabelle 4 -
(in lg)

Tag	n = 10 Kinder	Streuung (2σ)
3.	$2,972 \pm 3,163$	- 0,191 - 6,135
4.	$2,833 \pm 2,650$	0,183 - 5,483
1. Woche:	$2,638 \pm 2,920$	- 0,282 - 5,558
10.	$2,597 \pm 2,296$	0,301 - 4,893
11.	$2,802 \pm 2,616$	0,186 - 5,418
2. Woche:	$2,454 \pm 2,469$	- 0,015 - 4,923

In den 2 mal 20 Abstrichen der immundefizienten Kindern ließ sich eine deutlichere Abnahme der Keimdichte von der 1. zur 2. Woche erkennen.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß zwischen den 3 beobachteten Gruppen am Anfang des Klinikaufenthaltes erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Keimdichte bestanden, in der 2. Woche jedoch geringer ausgeprägt waren. Die Veränderungen während des Klinikaufenthaltes zeigten hingegen nur unbedeutende Schwankungen. Für die 1. Woche konnte der quant. Vergleich statistisch gesichert werden ($p = 0,01$).

c) Vergleich hämolysierender-nichthämolysierender Keime

Bisher gingen wir on der Gesamtkeimzahl aus, d.h. der Summe aus hämolysierend n und nichthämolysierenden Keimen. Bei der Auswertung beobachteten wir aber stets das Verhalten der Bakterien auf den Blutplatten, da die Fähigkeit zur Hämolysen auch eine Eigenschaft pathogener Keime sein kann.

Vergleich hämolysierender-nichthämolysierender Keime:

- Tabelle 5 -

	Kinder ohne Antibiotika	Kinder mit Antibiotika	Kinder mit Immundefizienz
1. Woche:	1,819/1,463	1,320/0,501	2,514/1,852
2. Woche:	1,628/1,467	0,954/0,654	1,858/1,695

Die Prüfung ergab, daß in allen 3 Gruppen die Gesamtflora überwiegend aus hämolysierenden Keimen gebildet wurde, vor allem in der 1. Woche und hier bei den Kindern unter antibiotischer Behandlung. Dieses Ergebnis läßt sich statistisch sichern und bestätigt somit, daß die Hautflora antibakteriell behandelter Kinder kurz nach Therapiebeginn mehr hämolysierende Keime als nichthämolysierende enthält ($p = 0,05$).

In der 2. Woche war dieses Verhalten zwar noch erkennbar, aber nicht mehr signifikant.

Qualitativer Vergleich der Hautflora: - Tabelle 6 -

	Tag	n	M (1)	S (2)	-St (3)	+St (4)	N (5)	E (6)	Str (7)	K (8)	Sp (9)
Kinder ohne Antibiotika	3.	21	13	2	14	3	3	1	1	3	2
	4.	19	11	3	8	3	1	1	5	4	2
1. Woche:		40	24	5	22	6	4	2	6	7	4
%		100	60	13	55	15	10	5	15	18	10
Kinder mit Antibiotika	3.	15	10	2	5	0	0	1	0	2	2
	4.	16	7	1	6	0	0	0	0	1	2
1. Woche:		31	17	3	11	0	0	1	0	3	4
%		100	55	10	35	-	-	3	-	10	13
Kinder mit Immundefizienz	3.	12	6	3	7	6	3	2	2	8	0
	4.	13	8	2	9	5	3	2	2	7	1
1. Woche:		25	14	5	16	11	6	4	4	15	1
%		100	56	20	64	44	24	16	16	60	4

	Tag	n	M (1)	S (2)	-St (3)	+St (4)	N (5)	E (6)	Str (7)	K (8)	Sp (9)
Kinder ohne	10.	18	13	2	8	2	0	0	0	7	4
Antibiotika	11.	19	11	1	12	1	0	0	1	8	1
2. Woche:		37	24	3	20	3	0	0	1	15	5
%		100	65	8	54	8	-	-	3	41	13
Kinder mit	10.	16	6	0	6	2	0	1	0	4	1
Antibiotika	11.	14	6	2	8	2	0	0	1	7	1
2. Woche:		30	12	2	14	4	0	1	1	11	2
%		100	40	7	47	13	-	3	3	37	7
Kinder mit	10.	12	5	2	10	3	1	1	1	8	0
Immundefizienz	11.	11	4	1	7	2	1	0	0	7	1
2. Woche:		23	9	3	17	5	2	1	1	15	1
%		100	39	13	74	22	9	4	4	65	4

- 1 = Mikrokokken
 2 = 'Sarcinen'
 3 = Koagulasenegative Staphylokokken
 4 = Koagulasepositive Staphylokokken
 5 = Neisserien
 6 = Enterokokken
 7 = Streptokokken
 8 = sonstige grampositive Keime
 9 = Sporenbildner
 10 = Gramnegative Enterobakterien
 11 = Candida albicans

ferner:

	Tag	E.b. (10)	C.alb. (11)
Kinder mit	3.	1 ⁺	0
Immundef.	4.	0	0
1. Woche:		1	0
%		4	-
	10.	0	1
	11.	1 ⁺	1
2. Woche:		1	2
%		4	9

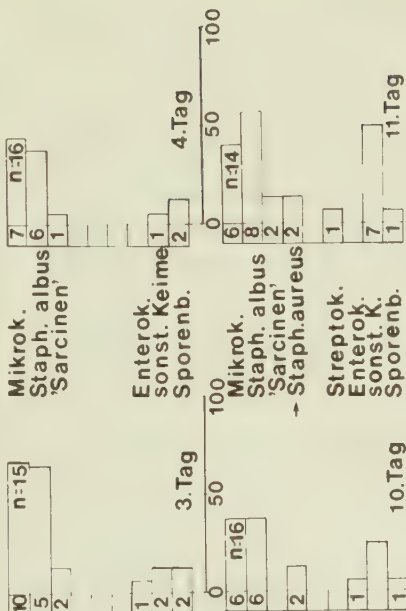
+ = Klebsiellen

" = Ps.aeruginosa

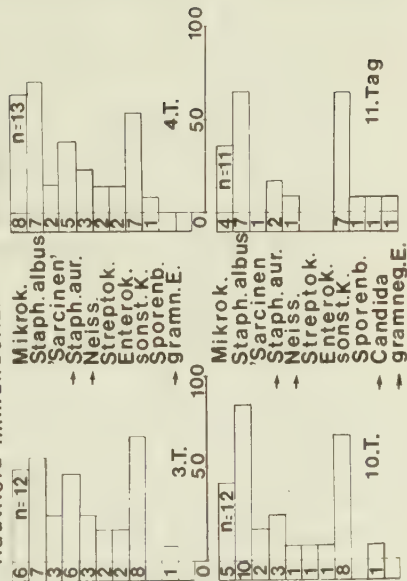
Analyse der Hautflora unbehandelten, antibakteriell behandelten und Immundefizienter Kinder am dritten und vierten, sowie zehnten und elften Tag nach der stationären Aufnahme mit Angabe der Zahl positiver Proben pro Keimart und Darstellung ihres prozentualen Anteils an der Gesamtzahl der pro Tag und Gruppe untersuchten Abstriche.

Abbildung 2

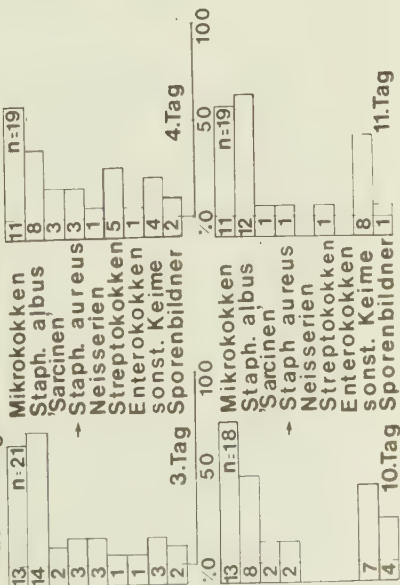
Hautflora antibakteriell behandelter Kinder



Hautflora immundefizienter Kinder



Hautflora 'gesunder' Kinder



2. Qualitativer Vergleich der Hautflora

a) Vergleich zwischen den 3 Gruppen

Der quantitativen Auswertung folgte jeweils eine qualitative Analyse. Als wesentliche Komponenten der aeroben Hautflora wurden Mikrokokken, 'Sarcinen', koagulasenegative und koagulasepositive Staphylokokken, Weisserien, Streptokokken, Enterokokken und Sporenbildner unterschieden. Weitere, teils grampositive, teils gramvariable Kokken, sowie grampositive Stäbchen, die wir nicht genauer klassifizieren konnten, wurden in einer Gruppe mit großer Variationsbreite zusammengefaßt.

In den zwei Beobachtungswochen bestand die Hautflora aller 3 Gruppen überwiegend aus Mikrokokken und koagulasenegativen Staphylokokken. Mit 24/40 in der 1. und 24/37 Abstrichen in der 2. Woche enthielten nahezu 2/3 der Proben 'gesunder' Kinder Mikrokokken. Beinahe ebenso häufig traten apathogene Staphylokokken auf (22/40 in der 1. und 20/37 in der 2. Woche). Bei den Kindern unter antimikrobieller Therapie fanden wir in etwa der Hälfte der Proben Mikrokokken (17/31 in der 1., 12/30 in der 2. Woche) und in der 2. Woche ebenso häufig Staphylokokken (14/30), die in der 1. Woche in einem Drittel vorhanden waren (11/31). Dagegen isolierten wir in 2/3 der Abstriche immundefizienter Kinder koagulasenegative Staphylokokken (16/25, 17/23), Mikrokokken aber nur in etwa der Hälfte der Proben in der 1. (14/25) und 1/3 der Proben in der 2. Woche (9/23).

'Sarcinen', aerobe Paketkokken mit typischen, gelb pigmentierten Kolonien identifizierten wir in 5/40 (bzw. 3/37 der Abstriche unbehandelter und 3/31 (bzw. 2/30) antibakteriell behandelter Kinder, aber immerhin in 5/25 der Proben immundefizienter Kinder in der 1. Woche. Die Bezeichnung 'Sarcinen' wurde beibehalten, um Vergleiche mit anderen Untersuchungsergebnissen ziehen zu können. Erwähnt sei jedoch, daß sie nach neuester Nomenklatur als *Micrococcus luteus* in die Familie der Micrococca-

ceae und Gattung der Mikrokokken eingereiht werden (28, 29 S. 479, 30 S. 65) und die Bezeichnung Sarcinen anaeroben Species vorbehalten werden sollte (31).

Seltene Vertreter der aeroben Hautflora waren Enterokokken und Sporenbildner. Trotzdem waren in 4/25 der Abstriche immundefizienter Kinder in der 1. Woche Enterokokken vorhanden - dreimal häufiger als in den anderen beiden Gruppen - aber nur einmal Sporenbildner gegenüber 4/40 (5/37¹) in Gruppe 1 und 4/31 (2/30¹) in Gruppe 2. Auffällige Unterschiede konnten wir in der 1. Woche bei koagulasepositiven Staphylokokken, Streptokokken und Neisserien feststellen.

1 in Klammerangabe = Ergebnisse der 2. Woche.

Während keine der 3 genannten Keimarten Bestandteil der Hautflora antibiotisch behandelter Kinder war, sahen wir Streptokokken in 6 der 40 Proben sogenannter gesunder und 4 der 25 immundefizienter Kinder. Neisserien fanden wir bei 4/40 der unbehandelten und sogar bei 6/25 der Abstriche immundefizienter Kinder. Zu den Neisserien wurden alle mikroskopisch gramnegativen, meist oxidasepositiven, typisch gelagerten Diplokokken gerechnet, die auf Blutplatten und unter aeroben Bedingungen wuchsen.

Mit 11/25 positiven Proben enthielten die Abstriche immundefizienter Kinder nahezu dreimal so häufig koagulasepositive Staphylokokken wie die Kontrollgruppe. Sonstige grampositive, nicht weiter differenzierte Keime isolierten wir ebenfalls dreimal öfter aus den Proben dieser 3. Gruppe als bei den unbehandelten und sogar sechsmal häufiger im Vergleich zu den antibiotisch behandelten Kindern. Auch gramnegative Keime fanden wir nur bei den immundefizienten Patienten, als Vertreter der aeroben Hautflora.

Die bei der Gruppe nichtklassifizierter Keime und koagulasepositiver Staphylokokken beobachteten Unterschiede sind statistisch gesichert. Immundefiziente Kinder tragen somit signifikant häufiger koagulasepositive Staphylokokken auf der gesunden Hautoberfläche als unbehandelte

Kinder im Klinikmilieu und antibakteriell behandelte ($p = 0,025$). Auch weitere grampositive Keime können wir signifikant häufiger in ihren Abstrichen erwarten als bei 'gesunden' ($p = 0,01$) und antibakteriell behandelten ($p = 0,025$).

Wie bei der quantitativen Analyse waren die von uns beobachteten Unterschiede in der 2. Woche kaum mehr vorhanden.

Streptokokken isolierten wir nun in je einem der 37 Abstriche unbehandelter, 30 antimikrobiell behandelter und 23 immundefizienter Kinder.

Neisserien traten nur mehr bei den immundefizienten Kindern auf (2/23). Koagulasepositive Staphylokokken enthielt ihre Flora nur mehr zweimal so oft wie bei beiden anderen Gruppen mit 5/23 gegenüber 3/37 bei den unbehandelten und 4/30 bei den antibiotisch behandelten Kindern. Allerdings erreichten sie in dieser Gruppe beinahe den Wert der Kontrollgruppe in der 1. Woche.

Wiederum nur bei den immundefizienten Kindern fanden wir jedoch gramnegative Enterobakterien (1/33) und *Candida albicans* (2/23). Sonstige grampositive Keime enthielten zahlreiche Abstriche in allen drei Gruppen, vor allem jedoch bei den immundefizienten Patienten mit 15/23 in 3/5 ihrer Proben und 15/37 bzw. 11/30 in jeweils 2/5 bei den unbehandelten und antimikrobiell behandelten Kindern.

b) Vergleich innerhalb jeder Gruppe als Verlaufskontrolle

Die Unterschiede kurz nach der stationären Aufnahme veranlaßten uns, jede Gruppe nochmals gesondert zu betrachten und gezielt nach Veränderungen während des Klinikaufenthaltes zu suchen. In diese Verlaufskontrolle wurden nur die Kinder aufgenommen, die an allen 4 Untersuchungstagen erfaßt werden konnten. Es wurde jedoch weitgehend Übereinstimmung mit den obengenannten Werten erzielt.

Kinder ohne Antibiotikabehandlung: - Tabelle 7 -
n = 16 (pro Tag; 32 im Wochenvergleich)

Tag	M (1)	S (2)	-St (3)	+St (4)	N (5)	E (6)	Str (7)	K (8)	Sp (9)
3.	10	2	10	2	2	1	0	3	2
4.	9	2	5	3	0	3	1	3	1
1. Woche:	19	4	15	5	2	4	1	6	3
%	59	13	47	16	6	13	3	19	9
10.	11	2	7	2	0	0	0	6	4
11.	9	1	8	1	0	1	0	8	1
2. Woche:	20	3	15	3	0	1	0	14	5
%	63	9	47	9	-	3	-	44	16

1 = Mikrokokken

2 = 'Sarcinen'

3 = Koagulasenegative Staphylokokken

4 = Koagulasepositive

5 = Neisserien

6 = Enterokokken

7 = Streptokokken

8 = Sonstige grampositive Keime

9 = Sporenbildner

Die Beobachtung der 16 unbehandelten Kinder zeigte, daß sich bei den häufigsten Vertretern der aeroben Hautflora - den Mikrokokken und koagulasenegativen Staphylokokken - keine Veränderungen im Klinikmilieu ergaben. Verschiebungen im Keimspektrum betrafen vor allem die seltener isolierten Arten. Mikrokokken fanden wir in der 1. und der 2. Woche in mehr als der Hälfte der 32 Abstriche und beinahe ebenso oft koagulasenegative Staphylokokken (15/15⁺). Sarcinen zeigten zunächst 4, dann 3 Abstriche.

+ in Klammerangabe = Zahl der positiven Proben in der 1. bzw. der 2. Woche

Koagulasepositive Staphylokokken enthielten am 10. und 11. Tag noch 3 Proben gegenüber 5 am 3. und 4. Tag. Hierbei handelt es sich allerdings um andere Patienten als in der 1. Woche. Völlig zurück ging jedoch der Anteil an Neisserien und Enterokokken und nur noch in einem Abstrich entdeckten wir Streptokokken gegenüber 5 zu Beginn unserer Untersuchungsreihe. Weitere grampositive Keime isolierten wir dagegen häufiger in der 2. (14) als in der 1. Woche (6). Auch Sporenbildner waren zunächst in 3, bei den abschließenden Untersuchungen in 5 Abstrichen vorhanden.

Kinder unter Antibiotikabehandlung: - Tabelle 8 -

n = 13 (pro Tag; 26 im Wochenverlauf)

Tag	M (1)	S (2)	-St (3)	+St (4)	N (5)	E (6)	Str (7)	K (8)	Sp (9)
3.	8	2	5	0	0	0	1	2	2
4.	6	0	5	0	0	0	0	1	1
1. Woche:	14	2	10	0	0	0	1	3	3
%	54	8	38	-	-	-	4	12	12
10.	6	0	6	2	0	0	1	4	1
11.	6	1	7	2	0	1	0	6	1
2. Woche:	12	1	13	4	0	1	1	10	2
%	46	4	50	15	-	4	4	38	8

Relativ stabil erwies sich auch die Flora antibakteriell behandelter Kinder bei Mikrokokken und koagulase negativen Staphylokokken. In den zweimal 26 untersuchten Abstrichen kam es in dem beobachteten Zeitraum zu einem geringfügigen Rückgang der Mikrokokken (14/12⁺) und einem Ansteigen der koagulase negativen Staphylokokken (10/13). Weit seltener isolierten wir Sarcinen (2/1) und Sporenbildner (3/2), deren Anteil sich unter antibakterieller Therapie noch verringerte. Auch Streptokokken und Enterokokken waren in nur unbedeutendem Ausmaß vorhanden. Sie zeigten kaum Ver-

Änderungen während des Klinikaufenthaltes. Koagulasepositive Staphylokokken traten dagegen erstmals in der 2. Woche bei 2 Kindern an beiden Untersuchungstagen auf. Beinahe auf das Vierfache erhöhte sich auch der Anteil sonstiger grampositiver Keime von der 1. zur 2. Woche.

Immundefizienter Kinder: - Tabelle 9 -

n = 10 (pro Tag; 20 im Wochenverlauf)

Tag	M (1)	S (2)	-St (3)	+St (4)	N (5)	E (6)	Str (7)	K (8)	Sp (9)	E.b. (10)	C.alb. (11)
3.	4	3	7	6	3	2	2	6	0	0	0
4.	6	2	7	5	3	2	2	6	1	0	0
1. Woche:	10	5	14	11	6	4	4	12	1	0	0
%	50	25	70	55	30	20	20	60	5	-	-
10.	3	2	10	3	1	1	1	7	0	0	1
11.	3	1	7	2	1	0	0	7	1	1	1
2. Woche:	6	3	17	5	2	1	1	14	1	1	2
%	30	15	85	25	10	5	5	70	5	5	10

10 = Gramnegative Enterobakterien (*Ps aeruginosa*)

11 = *Candida albicans*

Deutlichere Veränderungen während des Klinikaufenthaltes zeigten sich in der Flora immundefizienter Kinder. Außer bei koagulase negativen Staphylokokken (14/17)+ und sonstigen grampositiven Keimen (12/14) beobachteten wir bei allen anderen Keimarten einen Rückgang in den 2 Wochen. Mikrokokken (10/6), 'Sarcinen' (5/3) und sogar koagulasepositive Staphylokokken (11/5) enthielten in der 2. Woche nur noch annähernd die Hälfte der ursprünglich positiven Proben. Hierzu ist aber zu ergänzen, daß wir die koagulasepositiven Staphylokokken häufig wiederholt isolierten und meist bei denselben Kindern in der 1. und 2. Woche vorfanden.

Neisserien verringerten sich ebenfalls auf ein Drittel des Ausgangswertes (6/2), Streptokokken und Enterokokken verschwanden fast ganz aus dem Keimspektrum (jeweils 4/1). Besonders sei darauf hingewiesen, daß es nur bei den immundefizienten Kindern zum Auftreten gramnegativer Enterobakterien (*Ps.aeruginosa*) und *Candida albicans* im Laufe des Klinikaufenthaltes kam.

RACHENFLORA

Methode (Rachenflora)

Antibiotika und Klinikmilieu wirkten sich aber nicht nur auf die Hautflora aus, auch der Nasenrachenraum war ihnen ausgesetzt. Wir bemühten uns deshalb, neben den Haut- auch Tonsillenabstriche zu erhalten, die an den festgelegten Tagen in üblicher Weise abgenommen und ausgestrichen wurden.

Da der dichte Bakterienrasen spärlich vorhandene Keime schwer erkennen ließ, wurden die Blut- und Endoplatten nur einen Tag im Brutschrank inkubiert. Aus diesem Grund und weil wir keine quantitativ gleichwertigen Abstriche erhalten konnten, begnügten wir uns damit, das Verhältnis zwischen den verschiedenen Keimarten abzuschätzen und legten besonderen Wert auf die qualitative Analyse. Die Identifizierung erfolgte nach den Richtlinien der Routinediagnostik (s.O.). Alle Abstriche mit nicht zur Lancefield-Gruppe-A zählenden Streptokokken, sowie koagulasepositiven und -negativen Staphylokokken, Neisserien, sonstigen ovalen Kokken, Enterokokken und *Candida albicans*, falls sie nur spärlich oder wenig vorhanden waren, wurden als normale Rachenflora gewertet. Sie soll uns jedoch nicht näher beschäftigen, sondern als Parameter der Abstriche dienen, die gramnegative Enterobakterien, Streptokokken der Gruppe -A und in erheblichem Ausmaß Pneumokokken, Enterokokken oder *Candida albicans* enthielten (s.a. 165).

Statistische Auswertungsmethode

Die qualitativen Unterschiede wurden wieder mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft und die Kontraste zwischen den Gruppen errechnet. Das ein- oder zweimalige Auftreten der Keimarten pro Woche galt als positiv. In der 1. Woche wurden 24 Kinder ohne antibakterielle Behandlung und 18 Kinder unter Antibiotikatherapie, sowie 13 immundefiziente Kinder in die statistische Auswertung aufgenommen. In der 2. Woche wurden die Ergebnisse von je 18 Kindern aus den beiden ersten Gruppen und 11 aus der immundefizienten Gruppe überprüft.

Auf Veränderungen während des Klinikaufenthaltes wurde auch bei der Rachenflora kein statistischer Test angewandt.

1. Qualitativer Vergleich der Rachenflora

a) Vergleich zwischen den 3 Gruppen

Für den Vergleich der 3 Gruppen wurden 186 Rachenabstriche untersucht. Sie lassen sich folgendermaßen aufgliedern:

1. Woche	Zahl der Abstriche
Kinder ohne Antibiotikatherapie	43
Kinder mit Antibiotikatherapie	35
Kinder mit Immundefizienz	25
zusammen	103

2. Woche	Zahl der Abstriche
Kinder ohne Antibiotikatherapie	31
Kinder mit Antibiotikatherapie	34
Kinder mit Immundefizienz	18
zusammen	83

Zusammenstellung der Ergebnisse der 1. und 2. Woche
(Tabelle 10):

1. Woche: - Tabelle 10 -

Tag	n (1)	np (2)	E. (3)	C.alb. (4)	Eb. (5)	+St (6)	St.-A (7)	Pn. (8)	kW (9)
3.	24	8	7	0	0	3	1	0	0
4.	19	8	8	0	0	2	0	0	0
Gruppe 1:	43	16	15	0	0	5	1	0	0
%		37	35	-	-	12	2	-	-
3.	17	12	6	4	3	3	0	0	1
4.	18	13	5	5	2	1	1	0	1
Gruppe 2:	35	25	11	9	5	4	1	0	2
%		71	31	26	14	11	3	-	6
3.	13	10	10	0	3	5	0	0	0
4.	12	7	7	0	1	7	0	0	0
Gruppe 3:	25	17	17	0	4	12	0	0	0
%		68	68	-	16	48	-	-	-

2. Woche:

10.	16	10	8	0	2	5	0	0	0
11.	15	11	10	0	0	4	1	0	0
Gruppe 1:	31	21	18	0	2	9	1	0	0
%		68	58	-	6	29	3	-	-
10.	18	8	2	4	2	2	1	1	0
11.	16	9	3	4	3	1	0	1	0
Gruppe 2:	34	17	5	8	5	3	1	2	0
%		50	15	24	15	9	3	6	-
10.	10	5	4	1	3	2	0	0	0
11.	8	3	3	1	1	2	0	0	0
Gruppe 3:	18	8	7	2	4	4	0	0	0
%		44	39	11	22	22	-	-	-

n (1)	= Zahl der Abstriche
np (2)	= Zahl auffälliger Abstriche
E. (3)	= Enterokokken
C.alb. (4)	= Candida albicans
Eb. (5)	= gramnegative Enterobakterien
+St (6)	= koagulasepositive Staphylokokken
St.-A (7)	= Streptokokken Gruppe A
Pn. (8)	= Pneumokokken
KW. (9)	= kein Wachstum von Bakterien

Als ersten Anhaltspunkt für weitere Überlegungen stellten wir fest, wieviele normale und auffällige Rachenabstriche in jeder Gruppe vorhanden waren. 2 Tage nach der stationären Aufnahme enthielten mit 25/35 beinahe $3/4$ der Abstriche antibiotisch behandelte und mit 17/25 über $2/3$ der Proben immundefizienter Kinder Keime, die nicht üblichen Rachenflora gehörten. Bei unbehandelten Kindern fanden wir dagegen nur etwa $1/3$ (16/43) positive Kulturen.

VORKOMMEN AUFFALLIGER RACHENABSTRICHE

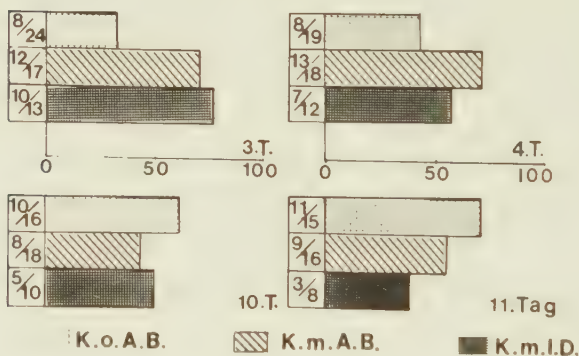


Abbildung 3:

Vergleich primär nicht der Norm entsprechender Rachenabstriche bei unbehandelten, antibakteriell behandelten und immundefizienten Kindern am dritten und vierten, sowie am zehnten und elften Tag nach der stationären Aufnahme mit Zahlenangabe und prozentualer Darstellung dieser Proben bezogen auf die insgesamt pro Gruppe und Tag untersuchten Rachenabstriche.

- K.o.A.B. = Kinder ohne Antibiotika
- K.m.A.B. = Kinder mit Antibiotika
- K.m.I.D. = Kinder mit Immundefizienz

VERGLEICH DER RACHEN FLORA

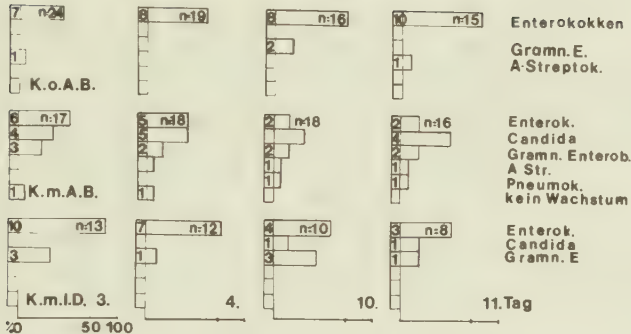


Abbildung 4:

Analyse der primär nicht der Norm entsprechenden Rachenabstriche und Vergleich der hierfür gefundenen Keimarten bei unbehandelten, antibakteriell behandelten und immundefizienten Kindern am dritten und vierten, sowie zehnten und elften Tag nach der stationären Aufnahme. Für jeden Untersuchungstag erfolgt die Angabe der Zahl positiver Proben pro Keimart und ihre prozentuale Darstellung bezüglich der von jeder Gruppe untersuchten Gesamtzahl.

K.o.A.B. = Kinder ohne Antibiotika
K.m.A.B. = Kinder mit Antibiotika
K.m.I.D. = Kinder mit Immundefizienz

Die statistische Prüfung ergibt, daß Abstriche antibiotisch behandelter und immundefizienter Kinder signifikant häufiger Keime enthalten, die nicht zur normalen Rachenflora zählen ($P = 0,01$). Dabei zeigen Kinder unter Antibiotikatherapie mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % häufiger auffällige Befunde als die Kontrollgruppe, immundefiziente Kinder mit 5 %.

In der 2. Woche isolierten wir noch in der Hälfte (17/34) der Abstriche antimikrobiell behandelter und 8 von insgesamt 18 Proben immundefizienter Patienten potentielle Erreger. Nun wichen jedoch über 2/3 (21/31) der Abstriche sogenannter gesunder Kinder erheblich von der Norm ab.

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es uns notwendig, auch auf das Spektrum opportunistisch pathogener Keime und das Ausmaß, in dem sie bei den 3 Gruppen auftraten näher einzugehen.

Zunächst interessierten uns wieder die Unterschiede am 3. und 4. Abnahmetag.

Da koagulasepositive Staphylokokken bekanntlich auch im Nasenrachenraum Gesunder, besonders in Klinikmilieu vorkommen (197 3. 4) und ihre Pathogenität ohne Phagentypisierung nicht überprüft werden konnte, sind sie zwar in der Tabelle aufgeführt, wurden aber nicht weiter berücksichtigt und in die Zahl auffälliger Abstriche n i c h t aufgenommen. Somit zeigten die auffälligen Abstriche der Kontrollgruppe Enterokokken (15/16) und A-Streptokokken, bei den unter Antibiotika stehenden Kindern kamen zu den Enterokokken (11/25) Candida albicans (9/25) oder gramnegative Enterobakterien (5/25) hinzu und zweimal war das Keimwachstum vollständig unterdrückt. Die auffälligen Rachenabstriche immundefizienter Kinder kennzeichneten Enterokokken (17/17) und gramnegative Enterobakterien (4/17).

Am häufigsten wurden somit Enterokokken von den genannten Keimen isoliert, vor allem jedoch aus den Abstrichen

immundefizienter Kinder; hier waren in 17 von 25 Proben vorhanden, also zweimal häufiger als in den Abstrichen der gesunden (15/43) und antibiotisch behandelten Kinder (11/35). A-Streptokokken traten hingegen seltener auf. Wir erhielten nur je einen positiven Abstrich bei den gesunden und antimikrobiell behandelten Kindern. Wesentlich öfter beobachteten wir *Candida albicans* und gramnegative Enterobakterien.

1/4 der Proben antibakteriell behandelter Kinder wies einen deutlichen Pilzbefall auf (9/35), 5 ihrer 35 Abstriche und 4 der 25 Abstriche immundefizienter Kinder enthielten gramnegative Enterobakterien (s.u.). Bei gesunden Kindern traten sie nicht auf.

Nach 11tägigem stationären Aufenthalt konnten wir deutliche Änderungen in den Rachenabstrichen unserer 3 Gruppen feststellen. Zwar enthielten immer noch die meisten auffälligen Abstriche Enterokokken, ihr Gesamtanteil erreichte jedoch bei der Kontrollgruppe den höchsten Wert (18/31). Erst dann folgten immundefiziente (7/18) und antibiotisch behandelte Kinder (5/34). Das Auftreten der A-Streptokokken blieb unbedeutend. Sie waren nur in je einer Probe in Gruppe 1 (1/31) und 2 (1/34) vorhanden. Ähnliches gilt für Pneumokokken, die 2 der 34 Abstriche antibakteriell behandelter Kinder zeigten. *Candida albicans* sahen wir dagegen wieder in 1/4 (8/34) ihrer und 2 Proben immundefizienter Patienten (2/18). Gramnegative Enterobakterien beobachteten wir in allen 3 Gruppen, allerdings mit unterschiedlicher Häufigkeit. Bei den unbehandelten Kindern zeigten nur 2 (2/31) Proben einen "pathologischen" Befund, gegenüber 5 (5/34) bei den antibakteriell behandelten und 4 (4/18) bei den immundefizienten Kindern. Zu beachten ist außerdem, daß sie bei den 2 unbehandelten Patienten in sehr geringer Quantität auftraten, in den anderen Gruppen dagegen auch wiederholt und in größerer Quantität vorhanden waren (weitere Unterschiede s.u.).

In dem von uns beobachteten Zeitraum wurden somit als häufigste opportunistisch pathogene Keime Enterokokken iso-

liert, wovon in der 1. Woche vor allem immundefiziente Kinder, in der 2. Woche gesunde Kinder im Klinikmilieu betroffen waren. Bei antibakteriell behandelten Kindern traten sie am seltensten auf. Ein signifikantes Ergebnis ergibt sich in der 2. Woche. Wir können also sagen, daß nach einem etwa zweiwöchigem Klinikaufenthalt unbehandelte Kinder im Klinikmilieu und immundefiziente Patienten häufiger Enterokokken in ihrer Rachenflora tragen als Kinder unter Antibiotikatherapie ($p = 0,005$). Dabei lassen die Abstriche antibakteriell behandelter Kinder zu diesem Zeitpunkt sogar mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % seltener Enterokokken erwarten als die Proben der Kontrollgruppe.

Die wesentlichen Unterschiede der 1. Woche betrafen das Auftreten von *Candida albicans* und gramnegativen Enterobakterien. Hier gilt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 %, daß die Rachenflora antibiotisch behandelter Kinder häufiger *Candida albicans* aufweist als die unbehandelten Kinder im Klinikmilieu. Gramnegative Enterobakterien können ebenfalls bereits kurz nach der Klinikaufnahme signifikant häufiger in den Abstrichen der antibiotisch behandelten und immundefizienten Kindern beobachtet werden, als in den Proben sogenannter gesunder Kinder ($p = 0,025$).

Auch der Vergleich immundefiziente Kinder: "gesunde" Kinder ergibt, daß immundefiziente Kinder häufiger von gramnegativen Enterobakterien kolonisiert werden, als gesunde Kinder im Klinikmilieu ($p = 0,025$).

b) Vergleich innerhalb jeder Gruppe als Verlaufskontrolle:

Um Veränderungen der Rachenflora innerhalb jeder Gruppe während des zweiwöchigen Klinikaufenthaltes festzustellen, führten wir wieder Verlaufskontrollen durch. Hierfür wurden nur Kinder aufgenommen, die an allen 4 Tagen untersucht worden waren, d.h. 12 Kinder der Kontrollgruppe, 14 Kinder unter Antibiotikatherapie und 6 immundefiziente Kinder (ohne Antibiotika).

Kinder ohne Antibiotikabehandlung - Tabelle 11 -:

n = 12 (pro Tag; 24 im Wochenverlauf)

Tag	n (1)	np (2)	E. (3)	C.alb (4)	Eb. (5)	+St (6)	St-A (7)	Pn (8)	KW (9)
3.	12	6	5	o	o	1	o	o	o
4.	12	7	7	o	o	1	o	o	o
1. Woche:	24	13	12	o	o	2	o	o	o
10.	12	7	7	o	1	2	o	o	o
11.	12	10	9	o	o	2	1	o	o
2. Woche:	24	17	16	o	1	4	1	o	o

- n (1) = Zahl der Abstriche
 np (2) = Zahl auffälliger Abstriche
 E. (3) = Enterokokken
 C.alb (4) = Candida albicans
 Eb. (5) = gramnegative Enterobakterien
 +St (6) = koagulasepositive Staphylokokken
 St.-A (7) = Streptokokken Gruppe A
 Pn. (8) = Pneumokokken
 KW. (9) = kein Wachstum von Bakterien

Als Grundlage dieser Verlaufskontrolle der Rachenflora diente erneut die Zahl normaler und auffälliger Rachenabstriche. Hierbei wurde jedoch weitgehende Übereinstimmung mit den bereits beschriebenen Ergebnissen erzielt. In unserer Kontrollgruppe kam es somit zu einer Zunahme auffälliger Befunde während des Klinikaufenthaltes. Ihre Zahl stieg von 13 in der 1. Woche auf 17 in der 2. Woche an.

Die Differenzierung der in den auffälligen Abstrichen isolierten Keime ergab, daß die Zunahme positiver Kulturen bei den unbehandelten Kindern mit einem Anstieg der Enterokokken (12/16)¹⁰ und dem erstmaligen Auftreten gramnegativer Enterobakterien verbunden war.

Kinder unter Antibiotikatherapie - Tabelle 12:

n = 14 (pro Tag; 28 im Wochenverlauf)

Tag	n (1)	np (2)	E. (3)	C.alb (4)	Eb. (5)	+St. (6)	St.-A (7)	Pn (8)	KW (9)
3.	14	12	6	4	3	3	o	o	1
4.	14	11	3	5	2	1	1	o	1
1.Woche:	28	23	9	9	5	4	1	o	2
10.	14	6	2	3	1	1	1	1	o
11.	14	7	3	3	2	1	o	1	o
2.Woche:	28	13	5	6	3	2	1	2	o

Eine Abnahme auffälliger Abstriche sahen wir dagegen bei den Kindern unter antimikrobieller Therapie. Von je 28 Abstrichen in der 1. und 2. Woche erhielten wir zunächst 23 auffällige Befunde, im weiteren Verlauf nur 13.

Zurückzuführen sind diese Veränderungen auf einen Rückgang von Enterokokken (9/6)¹⁰, Candida albicans (9/6) und gram-negativen Enterobakterien (5/3) sowie das erstmalige Auftreten von Pneumokokken in der 2. Woche. Zu diesem Zeitpunkt beobachteten wir auch wieder in allen Proben bakterielles Wachstum.

In der Zusammensetzung auffälliger Abstriche änderte sich hingegen wenig. Kennzeichen dieser Proben antibakteriell behandelter Kinder blieben in der 1. und 2. Woche annähernd gleich häufig Candida albicans (9/23 bzw. 6/13) und gram-negative Enterobakterien (5/23 bzw. 3/13). Enterokokken nahmen jedoch auch in den auffälligen Abstrichen geringfügig ab (9/23 bzw. 5/13)

10 = In Klammerangabe die Zahl positiver Abstriche in der 1. bzw. 2. Woche.

Kinder mit Immundefizienz - Tabelle 13:

n = 6 (pro Tag; 12 im Wochenverlauf)

Tag	n (1)	np (2)	E. (3)	C.alb (4)	Eb. (5)	+St. (6)	St.-A (7)	Pn (8)	kW (9)
3.	6	5	5	o	o	2	o	o	o
4.	6	5	5	o	1	4	o	o	o
1. Woche: 12	10	10		o	1	6	o	o	o
10.	6	3	2	o	2	1	o	o	o
11.	6	3	3	1	1	2	o	o	o
2. Woche: 12	6	5		1	3	3	o	o	o

Wie bei den Kindern unter Antibiotikatherapie verringerte sich bei den immundefizienten Kindern die Zahl auffälliger Abstriche während des stationären Aufenthaltes. Wir konnten einen Rückgang von 10 auf 6 positive Proben feststellen.

Im Keimspektrum zeigt sich jedoch die deutlichsten Veränderungen der Verlaufskontrolle. Während in der 1. Woche noch über 3/4 (10/12) aller Abstriche Enterokokken enthalten hatten, ging ihr Anteil um die Hälfte zurück (5/12) und mit einem Ansteigen gramnegativer Enterobakterien einher (1/3). *Candida albicans* enthielt ein Abstrich in der 2. Woche. In den positiven Proben immundefizienter Kinder waren am 10. und 11. Tag sogar fünfmal häufiger gramnegative Enterobakterien vorhanden als am 3. und 4. Tag (1/10 bzw. 3/6). Enterokokken traten dagegen auch in den auffälligen Abstrichen eher seltener auf (10/10 bzw. 5/6).

c) Verhalten gramnegativer Enterobakterien:

Ergänzend zu den bisherigen Beobachtungen sei erwähnt, daß insgesamt gesehen bereits in der 1. Woche häufiger gramnegative Enterobakterien isoliert wurden als zunächst angegeben, da die Abstriche wiederholt verschiedene Keim-

arten gleichzeitig aufwiesen. So enthielten die 5 positiven Proben antibakteriell behandelter Kinder viermal *E.coli*, zweimal *E.cloacae*. Die 4 Abstriche immundefizienter Kinder (von denen eines Antibiotika erhielt) zeigten mit einmal *E.coli*, einmal *Ps.aeruginosa*, einmal *Citrobacter*, zweimal *E.cloacae* und zweimal *Klebsiellaspecies* die größte Zahl gramnegativer Keime.

In der 2. Woche isolierten wir sechsmal gramnegative Enterobakterien aus den 4 positiven Abstrichen immundefizienter Kinder (eines der 3 Kinder erhielt Antibiotika) viermal *Klebsiella-species*, zweimal *E.cloacae*.

Die Abstriche antibakteriell behandelter Kinder enthielten dagegen jeweils nur eine Keimart, dreimal *E.coli*, einmal *Klebsiellen*, einmal *Serratia*. In ihren Proben fanden wir somit vor allem *E.coli*, in den Abstrichen immundefizienter Kinder Keime der *Klebsiellagruppe*.

Tabelle 14

Kinder ohne Antibiotika:

Tag	n (1)	<i>E.coli</i> (2)	<i>Klebs.</i> (3)	<i>E.cl.</i> (4)	(5)
3.	0/24	0	0	0	0
4.	0/19	0	0	0	0
10.	2/16	0	0	1	1
11.	0/15	0	0	0	0
1. Woche:	0/43	0	0	0	0
2. Woche:	2/31	0	0	1	1

Kinder unter Antibiotika:

Tag	n (1)	E.coli (2)	Klebs. (3)	E.cl. (4)	Serr. (6)
3.	3/17	2	o	2	o
4.	2/18	2	o	o	o
10.	2/18	1	2	o	o
11.	3/16	2	o	o	1
1. Woche:	5/35	4	o	2	o
2. Woche:	5/34	3	2	o	1

Immundefiziente Kinder:

Tag	N (1)	E.coli (2)	Klebs. (3)	E.cl. (4)	Cb. (7)	Ps.ae. (8)
3.	3/13	1	1	o	1	1
4.	1/12	o	1	1	o	o
10.	3/10	o	3	1	o	o
11.	1/8	o	1	1	o	o
1. Woche:	4/25	1	2	1	1	1
2. Woche:	4/18	o	4	2	o	o

Wie im Gruppenvergleich zeichnet sich auch in der Verlaufskontrolle eine Zunahme der Klebsiella-species während des Klinikaufenthaltes ab, denn von 8 Befunden mit gramnegativen Enterobakterien sahen wir in der 1. Woche einmal und von 9 in der 2. Woche viermal Keime der Klebsiellagruppe.

Verlaufskontrolle:

Tabelle 15

Kinder ohne Antibiotika:

Tag	n (1)	E.coli (2)	Klebs. (3)	E.cl. (4)	(5)
3.	0/12	0	0	0	0
4.	0/12	0	0	0	0
10.	1/12	0	0	0	1
11.	0/12	0	0	0	0
1. Woche:	0/24	0	0	0	0
2. Woche:	1/24	0	0	0	1

Kinder unter Antibiotika:

Tag	n (1)	E.coli (2)	Klebs. (3)	E.cl. (4)	Serr. (6)
3.	3/14	2	0	2	0
4.	2/14	2	0	0	0
10.	1/14	1	0	0	0
11.	2/14	0	1	0	1
1. Woche:	5/28	4	0	2	0
2. Woche:	3/28	1	1	0	1

Immundefiziente Kinder:

Tag	n (1)	E.coli (2)	Klebs. (3)	E.cl. (4)	Cb. (7)	Ps.ae. (8)
3.	0/6	0	0	0	0	0
4.	1/6	0	1	1	0	0
10.	2/6	0	2	1	0	0
11.	1/6	0	1	1	0	0
1. Woche:	1/12	0	1	1	0	0
2. Woche:	3/12	0	3	2	0	0

n (1)	=	Zahl der Proben mit gramnegativen Enterobakterien
E.coli (2)	=	Escherichia coli
Klebs. (3)	=	Klebsiella-species
E.cl. (4)	=	Enterobacter cloacae
(5)	=	nicht eindeutig differenzierbare gramnegative Keime
Serr. (6)	=	Serratia
Cb. (7)	=	Citrobacter
Ps.ae (8)	=	Ps. aeruginosa

STUHLFLORA

Methode (Stuhlflora)

Gewisse Schwierigkeiten ergaben sich bei unserem Vorhaben, die Auswirkungen von Klinikmilieu und Antibiotikatherapie auf die Stuhlflora zu erfassen; da es naturgemäß nicht möglich war, Stuhlproben so regelmäßig wie Haut- und Rachenabstriche zu erhalten. Um jedoch einen Überblick über das Verhalten der aeroben Fäkalflora unter den genannten Bedingungen zu bekommen, wurden Proben vom dritten, vierten, fünften, sowie neunten, zehnten, elften und zwölften Tag in die Auswertung aufgenommen und die Ergebnisse jeweils wochenweise angegeben.

Die Stuhlproben wurden in üblicher Weise auf je einer Endo- und Blutplatte ausgestrichen. Diese wurden sodann einen Tag im Brutschrank inkubiert. Da fraglich ist, ob bei diesem Verfahren die verschiedenen Keimarten in quantitativ richtigem Verhältnis wiedergegeben werden, führten wir nur eine grob quantitative Auswertung durch.

Die Identifizierung der Keimarten wurden nach den Methoden der Routinediagnostik vorgenommen (s.o.).

Statistische Auswertungsmethode:

Die Voraussetzungen für eine statistische Auswertung und Verallgemeinerung der beobachteten Ergebnisse waren nicht gegeben.

1. Qualitativer Vergleich der Stuhlflora

a) Vergleich zwischen den 3 Gruppen

In der 1. Woche konnten Stuhlproben von 14 Kindern ohne antibakterielle Behandlung, 11 Kindern unter Antibiotikatherapie sowie 5 immundefizienten Kindern untersucht werden. In der 2. Woche erhielten wir Proben von 14 Kindern ohne, 12 Kindern mit Antibiotikatherapie und 6 6 immundefizienten Kindern.

Insgesamt bestand unser Untersuchungsmaterial aus 106 Stuhlproben, die sich folgendermaßen aufteilen:

1. Woche	Zahl der Stuhlproben
----------	----------------------

Kinder ohne Antibiotikatherapie	25
Kinder mit Antibiotikatherapie	16
Kinder mit Immundefizienz	6

<u>zusammen</u>	<u>47</u>
-----------------	-----------

2. Woche	Zahl der Stuhlproben
----------	----------------------

Kinder ohne Antibiotikatherapie	26
Kinder mit Antibiotikatherapie	24
Kinder mit Immundefizienz	9

<u>zusammen</u>	<u>59</u>
-----------------	-----------

Tabelle 16

Zusammenstellung der Ergebnisse der 1. und 2. Woche:

1. Woche:

Keimart	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
n:	25	16	6
E.coli	25	14	4
Enterokokken	12	5	2
Candida albicans	6	6	3
Klebsiella-species	1	3	3
Citrobacter	0	1	0
Enterobacter	0	2	0
Proteus-species	1	1	2
Hafnia	0	0	0
Ps. aeruginosa	0	1	0
koagulasepositive Staphylokokken	0	0	1
Sonstige (Streptokokken, Sporenbildner, Alcaligenes faecalis, nichtdifferenzierbare Keime)	3	1	0

2. Woche:

Keimart	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
n:	26	24	9
E. coli	26	21	8
Enterokokken	17	8	2
Candida albicans	5	10	1
Klebsiella-species	5	4	2
Citrobacter	0	0	1
Enterobacter	0	2	0
Proteus-species	2	2	2
Hafnia	0	1	0
Ps. aeruginosa	0	0	0
koagulasepositive Staphylokokken	2	0	0
Sonstige (Streptokokken, Sporenbildner, Alcaligenes faecalis, nichtdifferenzierbare Keime)	0	2	1

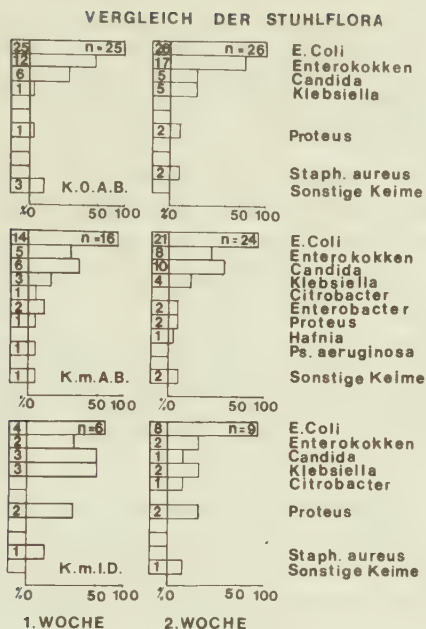


Abbildung 5:

Analyse und Vergleich der aeroben Stuhlflora bei 14 unbehandelten, 12 antibakteriell behandelten und 6 immundefizienten Kindern in der ersten und zweiten Woche nach der stationären Aufnahme mit Angabe der Zahl positiver Proben pro Keimart und Darstellung ihres prozentualen Anteils bezogen auf die von jeder Gruppe insgesamt untersuchten Stuhlproben.

K.o.A.B. = Kinder ohne Antibiotika
 K.m.A.B. = Kinder mit Antibiotika
 K.m.I.D. = Kinder mit Immundefizienz

Die Untersuchung der Stuhlproben ergab, daß die aerobe Darmflora unserer Patienten überwiegend von *E.coli* gebildet wurde. Sie waren in allen Proben "gesunder" Kinder (25/25, 26/26)¹ und der Mehrzahl der Ausstriche antibakteriell behandelter Kinder vorhanden (14/16, 21/24). Selten isolierten wir sie bei den immundefizienten Kindern in der 1. Woche (4/6, 8/9).

Auch Enterokokken fanden wir am häufigsten bei unbehandelten Kindern, d.h.in beinahe der Hälfte der Stuhlproben (12/25) der 1. und sogar 2/3 (17/26) der 2. Woche, dagegen nur in je einem Drittel der Proben antibakteriell behandelter Kinder (5/16, 8/21). Am seltensten sahen wir sie wieder bei immundefizienten Kindern (2/6, 2/9).

Ebenso oft wie Enterokokken entdeckten wir jedoch *Proteus*-species bei unseren immundefizienten Patienten, die bei den anderen Gruppen nur vereinzelt vorhanden waren.

In der 1. Woche zeigten sich jedoch besonders Unterschiede im Verhalten von *Candida albicans* und *Klebsiella*-species. Während wir *Candida* aus einem Viertel (6/25) der Stuhlproben unbehandelter Kinder isolierten, entdeckten wir sie sogar in mehr als einem Drittel der Proben antimikrobiell behandelter und der Hälfte der Ausstriche immundefizienter Kinder. - Hierbei ist allerdings die geringe Anzahl der Proben und die bei einem der 2 Kinder durchgeführte antibiotische Therapie zu erwähnen.

Eine ähnliche Verteilung ergibt sich für *Klebsiellen*, denn nur einem Ausstrich bei unbehandelten Kindern (1/25) standen 3 (3/16) bei Kindern unter Antibiotikatherapie und Kindern mit Immundefizienz gegenüber (3/6).

In der 2. Woche beobachteten wir jedoch auch bei der Kontrollgruppe 5mal (5/26) *Klebsiella*-species, häufiger als bei den Kindern unter Antibiotika (4/24) und mit Immundefizienz (2/9). Auch *Candida albicans* traten nur in einer Probe (1/9) auf, während sie bei den anderen Gruppen etwa gleich häufig wie in der 1. Woche vorhanden waren.

Koagulasepositive Staphylokokken beobachteten wir nur 2 mal bei den unbehandelten Kindern in der 2. Woche (2/26) und 1 mal bei immundefizienten Patienten in der 1. Woche (1/6), nicht jedoch bei den Kindern unter antibakterieller Therapie. Ihre Darmflora zeichnete sich dagegen durch eine größere Vielfalt bei gramnegativen Enterobakterien aus. Außer den bereits erwähnten Keimarten traten in dieser Gruppe Hafnia, Ps. aeruginosa, Enterobacter cloacae und Citrobacter auf, die auch ein Ausstrich bei den immundefizienten Kindern enthielt.

Sonstige Keimarten konnten nur vereinzelt beobachtet werden.

- 1 = In Klammerangabe die Zahl positiver Proben der 1. bzw. 2. Woche bezogen auf die jeweilige Gesamtzahl untersuchter Stuhlproben.

b) Vergleich innerhalb jeder Gruppe als Verlaufskontrolle

Um Veränderungen in der aeroben Darmflora während des Klinikaufenthaltes zu erfassen, wurden nur die Kinder berücksichtigt, von denen wir in der ersten und zweiten Woche Stuhlproben erhalten hatten. Waren mehrere Stuhlproben vorhanden, wurde einzufällig ausgewählter Ausstrich für die Verlaufskontrolle herangezogen.

Insgesamt konnten 11 Kinder ohne und 8 Kinder mit Antibiotikabehandlung in die Verlaufskontrolle aufgenommen werden. Bei den immundefizienten Kindern war dies nicht möglich.

Kinder ohne Antibiotikabehandlung - Tabelle 17:

Keimart	1. Woche	2. Woche
n:	11	11
E. coli	11	11
Enterokokken	7	9
C.albicans	3	3
Klebsiellen	0	2

Keimart	1. Woche	2. Woche
Proteus	1	1
sonstige Keime	1	0

Diese Gegenüberstellung stimmt somit mit den Ergebnissen überein, die sich bereits im Gruppenvergleich abzeichneten. Offensichtlich führte der zweiwöchige Klinikaufenthalt bei den von uns untersuchten Kindern zu einem Anstieg von Enterokokken und Klebsiellen.

Kinder unter Antibiotikatherapie - Tabelle 18:

Keimart	1. Woche	2. Woche
n:	8	8
E. coli	7	7
Enterokokken	3	3
C.albicans	3	3
Klebsiellen	1	2
Citrobacter	1	0
Hafnia	0	1
Proteus	0	1
Enterobacter cloacae	0	1
sonstige Keime	1	1

Auch in den Stuhlproben antibakteriell behandelter Kinder zeichnete sich ein Anstieg bei Klebsiellen ab. Außerdem beobachteten wir eine Erweiterung oder Verschiebung im Keimspektrum, denn bei den Kindern der Verlaufskontrolle konnten erstmals in der 2. Woche Enterobacter, Hafnia und Proteus isoliert werden.

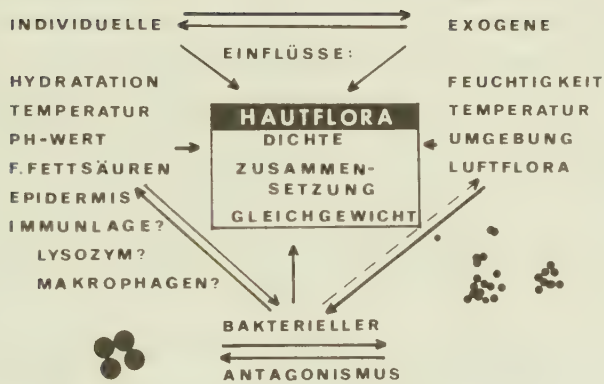


Abbildung 6

Diskussion der Ergebnisse

A. Diskussion der Ergebnisse der Hautflora (s. Abbildung 1)

Noch vor einigen Jahrzehnten stellte die natürliche saprophytäre Hautflora eine weitgehend unbekannte Größe dar (22). Allmählich gelang es aber, auch mit dem Einsatz modernster Mittel, wie das Elektronenmikroskop (32) oder die Immunofluoreszenztechnik (20), die Existenzbasis der Mikroorganismen zu erforschen (17, 22). Für viele Fragestellungen genügen jedoch einfachere Techniken, da es sich nicht um Grundlagenforschung handelt (20, 22), sondern um Untersuchungen, die in vielen Bereichen der klinischen Medizin bereits unmittelbare Konsequenzen haben. Außerdem konnte aufgezeigt werden, wie wichtig die natürliche Flora ist, um die Ansiedelung opportunistisch pathogener Keime zu verhindern, unter bestimmten Voraussetzungen jedoch als Gefahrenquelle für den Träger und sogar als Ausgangspunkt nosocomialer Infektionen in Betracht zu kommen (s.u.).

1. Quantitativer Vergleich der aeroben Hautflora (s. Abbildung 1, Tabelle 1)

a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung

Das Fehlen einer standardisierten, einfachen Abnahmetechnik erschwert den quantitativen Vergleich zwischen den Ergebnissen aus verschiedenen Untersuchungen noch erheblich (12, 17, 20). Entscheidend ist jedenfalls, die Keime in feuchtem Milieu abzulösen, denn durch die Hydrierung der Hautoberfläche gelingt es weit mehr der extracellulär in bzw. auf den obersten Schichten des Stratum corneum und in den Mündungen der Haarfollikel liegenden Keime zu entfernen (12, 17, 32, 33a, 34). Immerhin 20 % sitzen aber so tief, daß auch nach desinfizierenden Maßnahmen eine Regeneration erfolgen kann (35). In eigenen Beobachtungen stellten wir fest, daß Proben vor dem morgendlichen Bad weniger Keime enthielten, als nach dem Waschen. Dies ist jedoch nicht auf eine plötzliche Keimvermehrung zurückzuführen. Durch den Waschvorgang werden vielmehr die tieferliegenden Keime an die Oberfläche

geschwemmt. Ein bis zwei Stunden dürften genügen, den Ausgangszustand wiederherzustellen (12). Weder der zeitweilige Verzicht auf die tägliche Reinigung (36, 37), noch die durch das Waschen bedingte Auflockerung des Stratum corneum (38) führen zu einem dauerhaften Ansteigen der Keimdichte. Es kommt aber auch nicht zu einer Verminderung, da die beim Waschen gestörte Stabilität rasch wiederhergestellt wird und nur Epithelzellen mit ihren Keimen abgespült werden, die bereits durch die normale Desquamation verloren gegangen wären (36).

Gesichert wird die Existenzbasis durch das im Sekret der Schweißdrüsen zu 99 % vorhandene Wasser und die Wasserbindungskapazität des Stratum corneum (12, 20, 22, 32, 36). Die Transpiration könnte höchstens bei Kindern von Bedeutung sein (12). Außerdem wird vermutet, daß dieses körpereigene Sekret, dessen Acidität vor allem auf Laktat beruht, und neben Wasser 1 % weitere essentielle Stoffe, z.B. Aminosäuren enthält, den Hautkeimen ein ihren Anforderungen entsprechendes Milieu bietet (12). Apokrine, vorwiegend in der Axillarregion gelegene Drüsen, sind bei den meisten der von uns untersuchten Kinder ohne Bedeutung, da ihre Tätigkeit wie die Sekretion der Talgdrüsen vom Androgenspiegel der Nebennierenrinde abhängt (39) und sie bei Kindern aus diesem Grund nur wenig aktiv sind (12, 18). Weitere Nährstoffe liefern die kernlosen Zellen und Zellbestandteile des Stratum corneum, u.a. Peptide und Abbauprodukte der Nucleinsäuren (12). Der pH-Wert der Hautoberfläche sinkt zwar im allgemeinen nicht unter 4,5 - ein Bereich, der kaum noch bakterielles Wachstum zuläßt - (12) entspricht aber mit seinem normalen Schwankungsbereich zwischen 5 und 6 (38) keinesfalls dem pH-Optimum vieler Keimarten (12) und ist kaum mit dem Überleben zahlreicher Mikroorganismen vereinbar (40a).

Entscheidend für die Dichte der Hautflora ist der Feuchtigkeitsgehalt der Haut (12, 20, 22, 32, 36). Beispielsweise wurde unter einem am Unterarm angebrachten Okklusivverband, der die natürliche Verdunstung verhinderte, nach 2 Tagen ein Anstieg auf das Hundertfache, nach 4 Tagen Zehntausendfache der

ursprünglichen Flora beobachtet (22, 36, 41). Bestehen zusätzlich höhere Temperaturen, liegen ideale Wachstumsbedingungen vor, denn, obwohl einige pathogene Keime Temperaturen unter 37°C bevorzugen, die eher der Oberflächen- als der Kerntemperatur entsprechen, gedeihen die saprophytären Keime der Hautflora am besten in einem warmen und feuchten Milieu. So enthielten die von Versuchspersonen am Rücken und im Sternalgebiet gewonnenen Proben nach dem Aufenthalt in einer warmen und feuchten Umgebung weit mehr Keime als bei kühlem, feuchtem oder warmem trockener Versuchsklima. Bereits nach 15 Stunden wurde ein Anstieg der Keimdicke um das Hundertfache festgestellt (42). Bei dem normalerweise niedrigen Hydratationsgrad des Stratum corneum ist die Keimdicke der Hautflora jedoch eher gering einzuschätzen. 100 bis 1000 Keime/cm² sind wahrscheinlicher als Millionen (13). Die von uns für 10 cm² ermittelten Keimzahlen liegen wohl aus technischen Gründen noch unter diesen Zahlen, die sich auf die genauere Methode nach Williamson beziehen (s.o.).

Da das "Substratangebot" wieder von den Lebensgewohnheiten jedes einzelnen, psychischen und individuell verschiedenen physiologischen Faktoren abhängt, und sich außerdem klimatische Einflüsse auf das Hautmilieu auswirken, sind jahreszeitlich bedingte und tägliche Schwankungen der Keimdicke ganz natürlich (20, 22, 42). Diese äußeren Ursachen haben vermutlich die geringen Unterschiede der Mittelwerte an den jeweiligen Untersuchungstagen hervorgerufen. Das sogar in einzelnen Hautarealen unterschiedliche Mikroklima (12, 22, 42) macht es aber notwendig, die Stelle der Probenentnahme genau anzugeben. Nur in Regionen mit annähernd gleichem Milieu, wie im Interskapular- und Sternalgebiet kann nach bisherigen Kenntnissen eine übereinstimmende Keimdicke erwartet werden. In der Axilla und den intertriginösen Räumen herrschen andere Bedingungen, die vor allem durch höhere Temperaturen, mehr Feuchtigkeit und einem höheren pH-Wert (12, 22, 38) gekennzeichnet sind - in ähnlichen Bezirken weist er aber nur geringe Schwankungen auf, die sich nicht in Beziehung zur Quantität setzen lassen (38).

Ubiquitär in der Luft vorhandene Keime haben sich, wie die Ergebnisse der Verlaufskontrolle zeigen, höchstens im Einzelfall - nicht jedoch bei der Mehrzahl gesunder Kinder - auf die Keimdichte ausgewirkt, obwohl das Klinikmilieu mit seiner zwangsläufigen Anreicherung nichtphysiologischer Keime und dem engen Zusammenleben zum Erwerb neuer Keime praedestiniert.

Neben den bisher erwähnten, die Quantität der Hautflora bestimmenden physikalischen Faktoren, können auch biochemische Mechanismen die Keimdichte regulativ beeinflussen. Besonders den gesättigten und ungesättigten freien Fettsäuren wird auch in vivo eine wichtige Rolle in den sogenannten selbststerilisierenden Fähigkeiten der Haut (12, 17, 22, 43, 44) zugeschrieben. In vitro sind ihre inhibitorischen Eigenschaften schon lange bekannt (12). Offenbar besteht ihre Wirkung aber nicht oder nur in einer pH-Werterniedrigung (12). Voraussetzung für die Bildung dieser bakteriellen Stoffwechselprodukte ist jedoch (12, 22, 43, 45) die hormonabhängige Talgdrüsenaktivität des Wirtes (s.o.).

Das Zusammenspiel all dieser, für die Keimdichte wesentlichen Faktoren läßt aber trotz der täglichen Veränderungen erkennbare Unterschiede zwischen den Individuen entstehen (22, 33b, 37, 38), die die intraindividuellen überwiegen (22, 37, 38) und über lange Zeit beibehalten werden (17). Ob zwischen den Jungen und Mädchen Unterschiede in der Keimdichte bestanden, wurde nicht berücksichtigt. Zwar enthielten in einer Untersuchungsreihe die Proben weiblicher Versuchspersonen wiederholt mehr Keime als die der männlichen Vergleichsgruppen, doch ist das Wissen hierüber noch sehr begrenzt und das beobachtete Verhalten wurde auf unterschiedliche Waschgewohnheiten zurückgeführt, die einen höheren Hydratationsgrad zur Folge haben könnten (38).

Da jedes der von uns untersuchten Kinder seiner Hautflora ein individuelles, vor allem durch den pH-Wert, die Temperatur und den Feuchtigkeitsgehalt bestimmtes Milieu bot, in dem sich eine sehr dichte mittelmäßig ausgeprägte oder spärliche Haut-

flora ausbilden konnte (s.a. 17), erklärt die zunächst überraschende Streubreite und spricht dafür, daß, wie bei vielen biologischen Größen, eine Normalverteilung vorliegt (46). Soweit sich aus den Mittelwerten ablesen läßt, änderte sich an den individuellen Unterschieden nur wenig und auch das Klinikmilieu wirkte sich offensichtlich nicht auf die Dichte der Hautflora aus, wie die Ergebnisse der Verlaufskontrolle bestätigen. Wir dürfen somit annehmen, daß sich im Wechselspiel exogener und individueller Einflüsse eine natürliche Flora ausbildet, die, wie die täglichen und interindividuellen Unterschiede zeigen, in einem dynamischen Gleichgewicht pendelt (12). Durch die Beanspruchung des zu Verfügung stehenden Lebensraumes trägt sie offensichtlich dazu bei, die Ansiedelung potentieller Erreger zu verhindern (12, 17), oder bei einem passageren Auftreten in Schranken zu halten (20).

b) Kinder unter Antibiotikatherapie (s. Abbildung 1, Tabelle 1)

Im Vergleich mit gesunden Kindern im Klinikmilieu ist die Keimdichte antibiotisch behandelter Kinder wesentlich geringer ausgeprägt. Naheliegenderweise ist dieses Verhalten auf die antimikrobielle Therapie zurückzuführen, denn bereits das durch die Infektion hervorgerufene Fieber und die dadurch vermehrte Schweißsekretion bieten den saprophytären Keimen ein günstigeres Mikroklima und bessere Wachstumsbedingungen. Wie die Lokaltherapie in der Augenheilkunde und Dermatologie zeigt, sind jedoch unmittelbar auf die Haut applizierte Antibiotika wirksam und reduzieren auch die dort ansässige Flora (36) - am besten beweist dies wohl die natürliche Herkunft der Antibiotika. Da sie aber, oral oder parenteral verabreicht, die Hautoberfläche erreichen können (36, 46), dürfte die durchschnittlich geringe Keimdichte durch Elimination offensichtlich empfindlicher Keime zustande gekommen sein.

Die Impermeabilität des Stratum corneum läßt allerdings kaum eine Diffusion zu und erfordert einen anderen Transportweg. Für Penicillin erfolgt die Ausscheidung wahrscheinlich über die Schweißdrüsen, obwohl die am Resistenzverhalten der na-

türlichen Flora gemessene Konzentration niedrig anzunehmen ist (36, 46). Vermutlich dürfte dies auch eine Frage der Dosierung sein, denn besonders bei Therapiebeginn erhielten viele unserer kleinen Patienten weit mehr Einheiten Penicillin oder Penicillinderivate als die für Testversuche an Probanden nur oral verabreichten Präparate (46). Es besteht jedoch keinesfalls eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Dosis und Keimdichte, sondern die Selektion weniger resistenter Stämme bewirkt möglicherweise das Gegenteil. Innerhalb kurzer Zeit kann es zur Restitution einer nunmehr resistenten Flora kommen (36, 46). Die mittlere Keimdichte der von uns beobachteten Kinder gibt hierfür zwar keinen Anhaltspunkt, schließt jedoch nicht Veränderungen innerhalb der Flora im Sinne einer Selektion aus, da bei diesen Kindern die Relation hämolysierende : nichthämolysierende Keime am deutlichsten zugunsten der hämolysierenden verschoben war. Die Gesamtzahl blieb gering, obwohl die verordneten Antibiotika in der 2. Woche häufig niedriger dosiert waren. Möglicherweise ist dieses Verhalten auf die Wirkung der Antibiotika zurückzuführen, die durch sogenannte holokrine Exkretion auf die Hautoberfläche gelangen, wie die Passage durch die verschiedenen Schichten der Epidermis in kolloidalen Partikeln, Zellen der Epidermis oder der Talgdrüsen und Freisetzung der transportierten Stoffe mit Zelluntergang bezeichnet wird (46). Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen dürfte diese Art der Passage sogar bei geringer Dosierung wirkungsvoll sein und für Tetracyclin, sowie Erythromycin, in Betracht kommen. Diese Antibiotika wurden auch in der Therapie unserer Kinder eingesetzt. Da dieser Transport aber mindestens eine Woche dauert, sind Auswirkungen wesentlich langsamer zu erwarten (46).

Aufgrund der in der 1. Woche signifikant niedrigeren Keimdichte dürfen wir somit schließen, daß außer Erythromycin und Tetracyclin weitere Antibiotika, u.a. Penicillinderivate in hoher Dosierung nicht nur, wie bereits nachgewiesen, das Wachstum der anaeroben (46), sondern auch der aeroben Flora unterdrücken. Dies hat zur Folge, daß sie ihre natürliche Schutzfunktion nicht mehr erfüllen kann, damit anderen Mi-

kroorganismen die Möglichkeit zur Ansiedelung gegeben wird und es in der noch vorhandenen Flora zu einem Ansteigen resistenter Keime mit oder ohne Änderung der Gesamtkeimzahl kommen kann (36).

c) Immundefiziente Kinder (s. Abbildung 1, Tabelle 1)

Zwar trugen die verschieden immundefizienten Kinder die durchschnittlich höchste Keimzahl, doch bedürfen die weit gestreuten individuellen Werte einer genaueren Erklärung. Abgesehen von unterschiedlichen physiologischen und exogenen Faktoren, wie z.B. das bei einem Neugeborenen besonders günstige Umgebungsklima, haben sich vermutlich krankheitsbedingte unspezifische Einflüsse über eine Änderung des Mikroklimas auf die Hautflora ausgewirkt. So könnte das im Verlauf von akuter Leukämie oder eines M.Hodgkin auch ohne Infektion auftretende Fieber (47, 48) bei 2 Kindern die Ausbildung einer dichten Flora begünstigt haben. Bei einem Jungen mit schwersten Verbrennungen entstand dagegen durch die Serumexsudation ein nahezu ideales Milieu für bakterielles Wachstum. Da auch die gesunde Haut leicht benetzt wird, und Serumalbumin außerdem die freien Fettsäuren neutralisiert, also deren desinfizierende Wirkung für längere Zeit aufhebt (43), erklärt die beobachtete Entgleisung der Keimdichte. Überdies bestanden bei diesem kleinen Patienten, dem Neugeborenen und einem Mädchen, das an akuter Leukämie erkrankt war, schwerste septische Krankheitsbilder.

Ob neben diesen Auswirkungen auf das Mikroklima noch andere, körpereigene Abwehrmechanismen Einfluß auf die Keimdichte haben, ist ungewiß, da über die immunologische Stellung der Haut sehr wenig bekannt ist (49), außer daß im Kampf gegen pyogene Infektionen Granulozyten an den Ort des Geschehens wandern und Makrophagen Monate im Gewebe bleiben können (44). Ihre Mobilisation ist sogar von entscheidender Bedeutung (40, 115, 117). Wie entscheidend, zeigt die Häufigkeit, Vielfalt und Komplikationsrate der Infektionen bei Patienten mit akuter Leukämie. Dies trifft auch für Hautinfektionen zu

(115). Außerdem können sogar kleinste Hautläsionen bei diesen Patienten zum Ausgangspunkt einer Sepsis werden (50, 94).

Um eine Infektion hervorzurufen, ist aber neben der jeweiligen Keimart auch die Quantität von Bedeutung. Die bei einigen Kindern besonders hohe Keimdichte kann somit bereits einen Risikofaktor darstellen, denn cytotoxische Drogen und Traumen schädigen auch die erste, von der Haut gebildete mechanische Barriere und erleichtern es somit den Mikroorganismen, die Epidermis zu durchdringen (40, 44, 49, 50). Da die drei oben genannten Kinder mit Antibiotika behandelt wurden und dies eine kontinuierliche Abnahme der Keimdichte zur Folge hatte, ist wohl der Grund für den in der 2. Woche niedrigeren Mittelwert und die durchschnittliche Abnahme der Keimdichte während des Klinikaufenthaltes (s. Tabelle 4).

Auch auf den Keimgehalt der Luft in einem so engen Lebensraum wie der Klinik hätte sich die Hautflora dieser und anderer Kinder mit einer sehr hohen Keimdichte auswirken können, denn Keime der Hautflora werden kaum durch Kontaktinfektionen verbreitet, sondern durch freie Übertragung auf abgeschilfernten Zellen (17, 22, 25). Bei besonderer Disposition scheinen nahezu alle Bewegungen mit dem Verstreuen kleinster Hautpartikel verbunden (22, 25). Von freiwilligen Versuchspersonen wurde in 40 Minuten sogar mehr als eine Million lebensfähiger Mikroorganismen freigesetzt (14) - in anderen Untersuchungen wurden sogar 2 - 6 Millionen in 30 Minuten verbreitet (51).

2. Qualitativer Vergleich

a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung (s. Abbildung 2, Tabelle 6)

Die für die Keimdichte wesentlichen Faktoren beeinflussen auch die Art und Zusammensetzung der Hautflora. Nur einer begrenzten Zahl besonders angepaßter Keimarten bietet das unwirtliche Milieu der Hautoberfläche Lebensraum (12, 20, 22). Das Keimspektrum der aeroben Hautflora beschränkt sich daher vor allem auf zur Familie der Micrococcaceae gehörende Mikro-

kokken und koagulasenegative Staphylokokken (11, 12, 17, 18, 19, 22), die sich zwar wieder in eine Vielzahl verschiedener Stämme und Untergruppen gliedern lassen (11, 19, 52), mit den Methoden der Routinediagnostik aber nicht genauer differenziert werden können.

Mikrokokken und koagulasenegative Staphylokokken waren auch bei unserer Untersuchungsgruppe die häufigsten der isolierten Keimarten. Aufgrund ihres guten Anpassungsvermögens und der Produktion zahlreicher inhibitorischer Substanzen (s.u.) sind sie als wichtigste aerob wachsende Vertreter der Hautflora anzusehen, die beim Erwachsenen noch aerobe und anaerobe - überwiegend *C.acnes* -, lipolytische und nichtlipolytische Diphtheroide in beträchtlichem Ausmaß enthält (12, 19, 21, 22). Diese pleomorphen, säurelabilen Stäbchen (21) sind aber charakteristisch für das Keimspektrum in der Axilla und den intertriginösen Räumen (12, 21). Außerdem liegen infolge der geringen kindlichen Talgdrüsenaktivität (12, 18, 39) kaum die zur Lipolyse notwendigen Triglyzeride vor. Im Kindesalter sind sie daher von untergeordneter Bedeutung (18). Da auch die Differenzierung der aeroben Arten schwierig und die Klassifizierung unzureichend ist, wurden sie im Rahmen der Fragestellung nicht weiter berücksichtigt und, falls wir sie überhaupt beobachteten, in die Gruppe "sonstige grampositive Keime" aufgenommen (17, 19, 21, 22). Somit besitzt die kindliche Hautoberfläche nur einen geringen Spiegel gesättigter und ungesättigter Fettsäuren (18, 19), der neben den lipolytischen Fähigkeiten weniger Stämme koagulasenegativer Staphylokokken vor allem auf der Aktivität der Diphtheroiden beruht, weist andererseits einen höheren Feuchtigkeitsgehalt als beim Erwachsenen auf (53). Diese Besonderheiten sind auch Ursache, daß wir neben Mikrokokken und koagulasenegativen Staphylokokken "Sarcinen", Streptokokken, Enterokokken, Neisserien, Sporenbildner und koagulasenegative Staphylokokken isolieren konnten, denn die kindliche Flora zeichnet sich durch eine beim Erwachsenen nicht mehr zu beobachtende Vielfalt aus (17, 18, 19). Sogenannte aerobe "Sarcinen"

(s.o.) sind besonders charakteristisch für diese Altersgruppe (17, 18, 54) und werden daher trotz der bei der Besprechung der Ergebnisse genannten Einwände weiter unter dieser Bezeichnung aufgeführt. Beim Erwachsenen werden sie dagegen als passagere exogen erworbene Keime betrachtet (18, 19). Auch Enterokokken (54) und die besonders fettsäureempfindlichen Streptokokken (19, 43, 55) können auf der kindlichen Hautoberfläche überleben und echter Bestandteil der natürlichen, saprophytären Flora werden - nach unseren Beobachtungen sogar im Interskapulargebiet, einer der Kontamination nur wenig ausgesetzten Region. A- Streptokokken stellten wir nicht fest. Übereinstimmend weisen jedoch alle uns bekannten Literaturangaben darauf hin, daß auf normaler Haut kaum β -hämolisierende Streptokokken isoliert werden können (18, 19). Gramnegative Mikroorganismen sind dagegen auch in größerer Quantität nicht ungewöhnlich (18, 19), da sie äußerst empfindlich auf Austrocknung reagieren (12, 43, 56, 57, 58) und das kindliche Hautmilieu ihren Anforderungen eher entspricht (18, 19). Auch wenn Angaben über die zu erwartende Häufigkeit erheblich schwanken, sind sie in trockenen Hautarealen am seltensten vorhanden (19). Meist handelt es sich hierbei um *Herellea* und *Mimaarten* (18, 19, 59), die, morphologisch den *Neisserien* ähnlich, auf einfachen Nährböden aerob wachsen (59). Die wiederholt isolierten *Neisserien* sind ebenfalls beinahe charakteristisch für diese Altersgruppe und möglicherweise ständige Bewohner der kindlichen Hautoberfläche (18, 19), da sie bereits mehrfach am Unterarm und (37), wie auch von uns, nicht nur auf der Stirn in größerer Quantität beobachtet wurden (19). Gramnegative Enterobakterien sind jedoch in diesem Alter in jedem Hautbezirk ungewöhnlich (18). Im Gegensatz hierzu werden die in der 1. und 2. Woche nachgewiesenen Sporenbildner wieder zu den Bewohnern der Haut gerechnet (19, 54), obwohl sie bei Kindern leicht passager aus der Umgebung erworben werden (18). Hierfür spricht beispielsweise, daß ein Kind, das nicht mit den anderen im Park spielte, bedeutend weniger Sporenbildner als seine Kameraden auf der Haut trug (33c). Für die Beseitigung dieser Anflugkeime spielt Reinlichkeit

wahrscheinlich eine größere Rolle als für die Quantität der Hautflora im allgemeinen (s.o, 60).

Unsere, mit den Literaturangaben weitgehend übereinstimmenden Ergebnisse zeigen somit, daß die, auf kindliches Verhalten und physiologische Ursachen zurückzuführenden Besonderheiten der Hautflora auch in einem Hautbezirk mit ungünstigem Mikromilieu beobachtet werden können. Allerdings überraschte uns das relativ häufige Auftreten koagulasepositiver Staphylokokken. Doch können pathogene Staphylokokken bei jedem Individuum vorübergehend vorhanden sein (22, 61) und müssen durchaus nicht zur klinisch manifesten Infektion führen (61, 62). Bereits ein einmaliger Hautabstrich enthält mit 5 - 10 % Wahrscheinlichkeit koagulasepositive Staphylokokken (61). Im allgemeinen ist die Besiedelung aber vorübergehender Natur (22, 61). Wir nehmen dies auch bei unseren kleinen Patienten an, denn nur bei einem unserer 8 Staphylokokkenträger isolierten wir sie an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und keines der Kinder behielt sie über den ganzen Zeitraum. Ob der Nasopharynx Reservoir und Ausgangspunkt der Kontamination bildete, konnte nicht überprüft werden, da auch Antibiotogramme nicht genügen, um die Identität verschiedener Staphylokokkenstämme nachzuweisen, weil empfindliche oder resistente Stämme vom gleichen Phagen lysiert werden (62). Zwar wurden wiederholt übereinstimmende Stämme im Nasenrachenraum und auf der Haut entdeckt (61), doch haben neuere Untersuchungen ergeben, daß dies zwar für Proben der Hände zutrifft (63), häufig jedoch ein anderer Infektionsherd anzunehmen ist (19, 62). Wir fanden nur bei einem der 8 Kinder im nennenswerten Ausmaß koagulasepositive Staphylokokken im Rachenabstrich. Im Gegensatz hierzu sind die in verschiedenen Hautbezirken beobachteten Stämme meist vom gleichen Phagentyp (17, 62). Die durch einen Stamm erfolgte Kolonisation scheint einen zweiten auszuschließen (61, 65, 64). Möglicherweise erleichtert also der höhere Hydratationsgrad und der niedrigere Fettsäuregehalt der kindlichen Hautoberfläche die passagere Ansiedelung koagulasepositiver Staphylokokken im Interskapulargebiet, denn im allgemeinen ziehen sie das feuch-

tere Milieu der Axilla und der intertriginösen Räume vor (19). In vitro Versuche haben bestätigt, daß sie gegen Austrocknung, sowie bis zu einem gewissen Grad gegen freie Fettsäuren empfindlich sind (43, 66).

Nach einer Besiedelung durch die erwähnten, entweder an den Lebensraum besonders adaptierten oder aufgrund physiologisch günstiger Umstände lebensfähigen Keime kommt es unter normalen Bedingungen kaum mehr zu entscheidenden Änderungen der Grundstruktur (12, 42), wie wir aus den Ergebnissen der Verlaufskontrolle ersehen können, obwohl sich die übrigen, die Keimdichte bestimmenden Faktoren, auch auf die Zusammensetzung der Hautflora auswirken dürften (s. Tabelle 7). Temperatur und Feuchtigkeitserhöhung können das Keimspektrum im allgemeinen nicht verändern, doch wurde bereits unter einem für 48 Stunden angelegten Okklusivverband eine quantitative Verschiebung zwischen Kokken und Diphtheroiden beobachtet (67). Außerdem gibt es Hinweise, daß die in den Wintermonaten überwiegenden Mikrokokken in den wärmeren und feuchteren Monaten durch Diphtheroide ersetzt werden (68). Ein Überwuchern durch pathogene Staphylokokken oder Streptokokken unter einem luftdichten Verband wurde bisher nie bemerkt, auch wenn ein Anstieg gramnegativer Stäbchen beobachtet werden konnte (67). Eindrucksvoller als diese Versuche zeigt die Realität, wie stark andere klimatische Bedingungen die Flora beeinflussen. Während sich in unseren Breiten und in dieser Altersstufe *Candida albicans* kaum auf gesunder Haut ansiedeln kann (17, 19, 26) oder, falls es doch dazu kommen sollte, bereits von der Austrocknung rasch vermindert wird (18, 19, 69), rechnet man apathogene *Candida*arten in den Tropen zu den ständigen Hautbewohnern (16, 70). Sogar *Candida albicans* scheint auf gesunder Haut in verschiedenen Regionen dauerhaft existieren zu können (70). In unserer Zone vertritt man hingegen eher die Auffassung, daß *Candida albicans* nicht als Saprophyt zu betrachten sondern opportunistisch pathogen sei (71). Wir entdeckten sie nur bei einem immundefizienten Kind als Bestandteil der Hautflora. In einer größeren Untersuchungsreihe trug keines von 246 Kindern *Candida albicans* auf der Haut. In der

Mundflora wurden sie jedoch 63mal festgestellt (19). Bisher gibt es jedenfalls keine Anzeichen, daß die bei uns üblichen klimatischen Schwankungen ähnliche Auswirkungen hervorrufen werden.

Auch die in der Luft ubiquitär verstreuten Keime beeinträchtigen beim gesunden Kind nicht die Stabilität der bereits vorhandenen Flora. Hierzu dürften angemessene, den pH-Wert nicht gefährdende Reinigungsgewohnheiten beitragen, denn ein Bad kann zwar nicht die Keimdicke verringern (s.o.), aber doch oberflächliche aus der Luft stammende Keime wie Sporenbildner oder passager erworbene gramnegative Enterobakterien beseitigen, die sich eigentlich leicht entfernen lassen (56). Das Klinikmilieu hat sich somit nicht nachteilig auf die Flora unbehandelter Kinder ausgewirkt. Wir bemerkten zwar eine Angleichung der individuellen Flora, die auf einem Rückgang der seltener isolierten Arten beruhen könnte und mit einem Ansteigen weiterer grampositiver Keime verbunden war, doch ist schwer zu beurteilen, ob dies auf den Einfluß der neuen Umgebung zurückzuführen ist. Gerade die für die kindliche Flora typischen Keime sind häufig in geringerer Quantität vorhanden (s.o. - 12). Andererseits sind unter der Bezeichnung "sonstige grampositive Keime" verschiedene mit unseren Möglichkeiten nicht weiter differenzierbare Keimarten und Stämme zusammengefaßt. Da sie auch bei den anderen beiden Gruppen in der 2. Woche häufiger als in der 1. Woche auftraten und offensichtlich im Verlauf des Klinikaufenthaltes zunahmen, könnte es sich um unbedeutende Anflugkeime handeln. Beinahe überrascht stellten wir dagegen fest, daß es im Laufe des Klinikaufenthaltes nur zu einer geringgradigen Kontamination mit koagulasepositiven Staphylokokken kam; nur 3 der 16 über den ganzen Zeitraum beobachteten Kinder dürften sie im Laufe des Klinikaufenthaltes erworben haben. Von den 4 Staphylokokkenträgern der 1. Woche konnten sie im weiteren Verlauf nicht mehr isoliert werden. Bezogen auf die jeweilige Zahl positiver Proben bedeutet dies sogar eine deutliche Abnahme koagulasepositiver Staphylokokken während des Klinikaufenthaltes (s. Tabelle 7).

Exogene und individuelle Einflüsse auf das Hautmilieu bestimmen somit im wesentlichen die Keimdichte und bis zu einem gewissen Ausmaß die Zusammensetzung der Hautflora, denn auch wirtseigene, noch weitgehend unbekannte Faktoren dürften hierbei von Bedeutung sein, wie sich bei den immundefizienten Kindern zeigt (s.u.). Um aber ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Bewohnern herzustellen und beizubehalten, bedarf es des vielfältigen bakteriellen Antagonismus und einer Art Symbiose zwischen Wirt und Bakterium.

Zunächst sind hier die bereits erwähnten, auch von apathogenen Staphylokokken freigesetzten, Fettsäuren zu nennen (55, 43). In vitro Versuche, die mit verschiedenen, von Kindern isolierten Stämmen durchgeführt wurden, haben eine, vom Lipidangebot unabhängige, ausgeprägte lipolytische Aktivität ergeben, die in vivo eine wichtige Quelle freier Fettsäuren sein könnte (45). Ihre Wirkung erstreckt sich besonders auf Streptokokken, u.a. der Gruppe A (43, 55). Bereits einen Tag nach künstlicher Überimpfung wurden sie mit oder ohne Okklusivverband nicht mehr entdeckt. Koagulasepositive Staphylokokken überlebten 2 - 3 Tage, gramnegative Enterobakterien waren unter den Versuchsbedingungen resistent gegen freie Fettsäuren (12, 43), obgleich hierüber Uneinigkeit besteht (17, 22).

Neueste Erkenntnisse lassen jedoch ahnen, in welchem Ausmaß sogenannte Bacteriocine (73) an der Erhaltung des mikroökologischen Gleichgewichts beteiligt sind (12), obwohl schon im späten 19. Jahrhundert bekannt war, daß Staphylokokken inhibitorische Substanzen produzieren und erste Versuche hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivität 1885 von Cornil und Babes unternommen wurden (12, 74). Doch erst 1935 wurden ihre Ergebnisse von Dujardin-Beaumetz wieder aufgegriffen (75) und sind seitdem Ziel intensiver Forschung, die es bereits ermöglichte, eine Infektion mit pathogenen Staphylokokken mit einer Art "biologischen Therapie" zu verhindern (64, 76). Diese bakteriellen Stoffwechselprodukte - Polypeptide, einfache Proteine, Lipo- und Glykoproteinkomplexe -

werden von vielen gramnegativen und grampositiven Bakterien gebildet (12, 77, 78, 79). Bacteriocine gramnegativer Enterobakterien wirken allerdings nur auf andere Stämme der gleichen oder einer nahe verwandten Art. Den inhibitorischen Stoffen grampositiver Keime wird ein breiteres Wirkungsspektrum zugeschrieben, das sich auf andere Arten, u.U. sogar auf gramnegative erstrecken soll (12, 85). Diese Substanzen sind aber keine Antibiotika im bisherigen Sinne. Es bestehen vielmehr recht charakteristische Unterschiede zu den von vielen Stämmen der Schizomyceten gebildeten Stoffe (77). Typisch für Bacteriocine sind die Proteinstruktur, der enge Bereich antibakterieller Wirksamkeit, die spezifische Fixierung durch das Bakterium, bei der es zur Adsorption an die Zellwand kommt mit nachfolgendem Absterben der Zelle (12). Eine Lyse ist dabei nicht (78, 83, 80, 85) oder nur selten zu beobachten (77, 78, 85).

So sind bereits eine Reihe apathogener Staphylokokkenstämme bekannt, die das Wachstum pathogener verhindern konnten (64, 80, 81, 82, 85, 89). Aber auch koagulasepositive Staphylokokken richten sich gegen andere Keimarten, wie z.B. gegen Diphteroide (84, 92). Unter den Mikrokokken wurden ebenfalls Stämme isoliert, die A-Streptokokken und andere grampositive Keime zu hemmen vermochten (86).

Darüber hinaus wurden 1967 sogenannte Epidermidine (82) entdeckt, die, von koagulasepositiven und -negativen Staphylokokken gebildet, die Zellteilung zu hemmen scheinen (12).

Im Gegensatz hierzu dürfte auch gegenseitige Stimulierung eine Rolle spielen, denn außer dem bekannten Ammenphänomen zwischen *Hämophilus* und Staphylokokken wurde beobachtet, daß Mikrokokken und *Corenebakterien* das Wachstum koagulasenegativer Staphylokokken fördern (12, 36). Unbekannt ist allerdings, ob es sich um die Produktion essentieller Stoffe handelt oder die Beseitigung toxischer Substanzen (12).

Die vielen teilweise widersprüchlichen Ergebnisse zeigen, daß erst wenige Strukturen dieses kompliziert aufgebauten mikrobiologischen Systems bekannt sind, das sich ohne stören-

de Einflüsse in einem ausgewogenen Gleichgewicht befindet und normalerweise kaum Schwankungen in dem jeweils zur Verfügung stehenden Lebensraum zuläßt (s.o.).

Auch das Klinikmilieu konnte die Stabilität der bereits bestehenden Flora nicht wesentlich beeinträchtigen oder die individuellen Unterschiede beseitigen (15, 22, 41). Weit mehr als eine Reduktion der Keimdichte vermag die natürliche, saprophytäre Flora "gesunde" Kinder in dem zum Erwerb pathogener Keime disponierenden Klinikmilieu zu schützen. Dies ist möglich, da nur bestimmte Mikroorganismen auf der Haut überleben können. Sie können sich wieder gegenseitig in ihrem Wachstum inhibieren und stimulieren und somit bei einem bestimmten Substratangebot unter Kontrolle halten. Darüber hinaus tragen sie offensichtlich dazu bei, die Ansiedelung pathogener Keime zu verhindern, die in gleicher Weise an das Hautmilieu adaptiert sind, wie die saprophytären Hautkeime, sei es durch die Wirkung freier Fettsäuren oder spezifischer, inhibitorischer Substanzen.

b) Kinder unter Antibiotikatherapie (s. Abbildung 2, Tabelle 6)

Da die Zusammensetzung und Stabilität der Hautflora wesentlich vom bakteriellen Antagonismus gewahrt wird (s.o.) und Antibiotika, wie wir aus unseren Ergebnissen schließen, die von uns untersuchte aerobe Flora vermindern können, dürfte auch eine qualitative Veränderung zu erwarten sein.

Einen ersten Anhaltspunkt hierfür sehen wir in dem deutlichen Überwiegen hämolysierender Keime gegenüber den nicht-hämolysierenden verglichen mit den beiden anderen Gruppen. (s. Tabelle 5). Verschiebungen im Keimspektrum wurden beispielsweise bei Tetracyclin und Clindamycin beobachtet, unter deren Anwendung Diphtheroide durch Kokken ersetzt wurden (36, 46).

Zwar bestand auch bei den antibakteriell behandelten Kindern die Hautflora überwiegend aus Mikrokokken und koagulasen negativen Staphylokokken, doch deuten die gegenüber der Kontroll-

gruppe niedrigeren relativen Zahlen an, daß empfindliche Keime eliminiert wurden. Dennoch enthielt noch die Hälfte der untersuchten Abstriche unter der Therapie Mikrokokken. Dies läßt erkennen, wie häufig Keime der natürlichen Flora resistent sind (36). Resistenz entsteht bekanntlich spontan durch Mutation und Selektion. Wahrscheinlicher ist jedoch die Übertragung eines bei Behandlungsbeginn präexistenten Gens oder einer Gengruppe (87). Im Experiment gewonnene Ergebnisse lassen die Vermutung zu, daß dies auch in vivo geschieht und sogar ein Tranfer zwischen den Organismen verschiedener Stämme, Arten und Gattungen zustande kommt. War der Spender ein apathogener Saprophyt und der Empfänger ein pathogener Stamm, ergaben sich somit u.U. gefährliche Situationen (87). Die Übertragung scheint auch zwischen grampositiven Bakterien eine wichtige Rolle im Gentransport zu spielen (88, 89). Ist aber eine resistente Zelle vorhanden, wird Selektion mit dem entsprechenden Antibiotikum zum Ersatz der empfindlichen Population durch eine resistente führen (87). Dieses Verhalten könnte erklären, warum wir, wie die Verlaufskontrolle bestätigt, in der 2. Woche häufiger koagulase negative Staphylokokken und dreimal so oft weitere grampositive Keime isolierten wie in der 1. Woche (s. Tabelle 8).

Selektion dürfte somit die Ursache für die im Vergleich zur Kontrollgruppe eintönigere Flora antibakteriell behandelter Kinder sein und die offensichtlich empfindlicheren Neisserien, Streptokokken und überraschenderweise auch koagulase positiven Staphylokokken eliminiert haben. Außerdem entstehen dadurch freie ökologische Nischen, in denen sich zunächst nicht vorhandene Mikroorganismen ansiedeln und nur schwer ausgerottet werden können (36). Dies zeigt sich auch darin, daß erst in der 2. Woche bei zwei Kindern an beiden Untersuchungstagen koagulase positive Staphylokokken isoliert wurden.

Zwar trugen die von uns untersuchten Kinder im Interskapulärbereich keine gramnegativen Enterobakterien, doch sprechen experimentelle Ergebnisse dafür, daß sich bei einem infolge Krankheit oder Pflege günstigeren Hautmilieu (56) sowie der

im Klinikmilieu immer vorhandenen Kontaminationsgefahr gram-negative Enterobakterien ansiedeln können. Eine gewisse Abhängigkeit ist allerdings vom Keimspektrum des eingesetzten Antibiotikums anzunehmen. Chloramphenicol und Gentamicin zeigten nach dreitägiger lokaler Applikation und anschließendem Okklusivverband immer noch eine deutliche Verminderung der Flora. Nach der Anwendung von Tetracyclin, Erythromycin und Sulfonamiden wurde dagegen ein Überwuchern durch gramnegative Enterobakterien beobachtet (36).

Da sich also unter antimikrobieller Therapie die für eine Infektion notwendige Keimmenge (42) durch das Auftreten resistenter Keime rasch entwickeln kann, dürfte sich in der besonderen Situation des Klinikmilieus und vor allem bei Patienten mit hochfieberhaften Erkrankungen die Kontrolle der natürlichen Hautflora als sinnvolle prophylaktische Maßnahme erweisen. Kritisch sollte dagegen die sogenannte prophylaktische Antibiotikatherapie beurteilt werden (32), denn das Ziel, den Patienten durch eine ungezielte Medikation vor einer möglichen Infektion zu bewahren, wird nach den jetzigen Kenntnissen bis auf wenige indizierte Ausnahmen nicht erreicht (116), eher die Wirksamkeit einer notwendigen antibakteriellen Therapie gefährdet. Beispielsweise waren in England noch 1932 Pneumonien besonders Pneumokokkenpneumonien die Ursache von 0,2/1000 Todesfällen/Jahr im Alter von 5 - 14 Jahren. 1962 betrug diese Rate 0,02/1000/Jahr in der gleichen Altersgruppe (90).

Aus unseren Ergebnissen schließen wir somit, daß sich Antibiotika auf die Zusammensetzung der kindlichen Hautflora auswirken können, jedoch als erstes die empfindlichen Keime eliminieren. Damit entsteht freier Lebensraum, wird die Ausbildung einer resistenten Flora begünstigt und die Voraussetzung geschaffen, daß sich zunächst nicht vorhandene, möglicherweise pathogene Mikroorganismen ansiedeln können.

c) Immundefiziente Kinder - s. Abbildung 2, Tabelle 6 -

In den Ergebnissen der quantitativen Auswertung zeichnete sich bereits eine Entgleisung der Flora immundefizienter Kinder ab. Unsere besondere Aufmerksamkeit galt daher der Frage, ob sich eine endogen oder exogen hervorgerufene Änderung der Immunlage auf die Art und Zusammensetzung der Hautflora auswirken könnte.

"The normal flora predominates because it is the best adapted to the habitat provided by the skin" (91) gilt auch für die Flora immundefizienter Kinder. In den letzten Jahren zeigte sich jedoch, daß eigentlich harmlose Keime der natürlichen Flora bei immundefizienten Patienten pathogene Wirkungen entfalten können (17, 50, 93). Nach Meinung mancher Untersucher scheint sogar der Unterschied pathogen/apathogen für diese Patienten nicht mehr sinnvoll (21); so können Mikrokokken und koagulasenegative Staphylokokken akute Harnwegsinfekte verursachen (99); Staphylococcus epidermidis spielt eine wichtige Rolle bei infizierten ventriculovenösen Entlastungsventilen; α -hämolisierende Streptokokken und Enterokokken bei bakteriellen Endokarditiden (95, 96, 97). Außerdem wurden koagulasenegative Staphylokokken aus Blutkulturen isoliert (11, 95, 97, 98). Wahrscheinlich gehen sogar viele der beobachteten Infektionen auf opportunistisch pathogenen Fähigkeiten der natürlichen Flora zurück (17).

Trotz der eigentlich unauffälligen, aus Micrococcaceae-species bestehenden Basisflora, die, wie wir bei den "gesunden Kindern" sahen, ein wichtiger Faktor sein dürfte, um die Ansiedelung koagulasepositiver Staphylokokken zu verhindern, konnte sich bei immundefizienten Kindern signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe dieser, auf der Haut bekanntermaßen opportunistisch pathogene Erreger festsetzen. Beinahe die Hälfte der Kinder trug sie bereits kurz nach der Klinikaufnahme und - bis auf eine Ausnahme - an beiden Untersuchungstagen. Drei Kinder behielten sie über den ganzen Zeitraum. Nur ein Mädchen dürfte sie dagegen im Laufe des Klinikaufenthaltes unter gleichzeitiger antimikrobieller Therapie erworben haben.

Die Diagnosen dieser Kinder lauteten: Agammaglobulinämie Bruton, Dysphagoztose, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Osteosarkom, akute Lymphoblastenleukämie. Bei einem Patienten waren schwerste 55 prozentige Verbrennungen der Anlaß zur stationären Aufnahme. Offensichtlich wirkt sich also eine veränderte Immunlage auf die Art und Zusammensetzung der Hautflora aus. Worin der pathogenetisch wirksame Mechanismus besteht, ist allerdings unbekannt, doch ergeben sich aus den genannten Erkrankungen einige Anhaltspunkte, die eine Ansiedelung koagulasepositiver Staphylokokken verständlich erscheinen lassen.

Zwar konnte bisher in gesunder Haut weder im Experiment noch mit direkter Immunofluoreszenztechnik eine Immunglobulinsynthese gezeigt werden, doch wurden bei Patienten mit verschiedenen Hauterkrankungen Ig-G und manchmal auch Ig-E in der Haut nachgewiesen (49). Beispielsweise sind aber pyogene Infektionen typisch für die Agammaglobulinämie Bruton (44). Außerdem waren die Granulozyten dieses und des Dysphagoztosepatienten nicht fähig, koagulasepositive Staphylokokken zu phagozytieren. Die Infektanfälligkeit beim Wiskott-Aldrich Syndrom beruht möglicherweise auf einen erhöhten Umsatz von Immunglobulin, dem Fehlen des sogenannten Transfer-Faktors und/oder einem Mangel an Monozyten mit Ig-G Rezeptoren (44). Auch die bei den anderen Patienten durchgeführte cytostatische Therapie verhindert die Reifung der Granulozyten und führt zu einer Schwächung der unspezifischen cellulären Abwehr (117). Abgesehen von Grunderkrankung und Chemotherapie beeinträchtigen Kortikoide bei unseren kleinen Patienten mit akuter Leukämie die Funktion polymorphkerniger Leukozyten (114, 117), da sie die Chemotaxis herabsetzen, die Aufnahmefähigkeit für Mikroorganismen verhindern und durch Stabilisierung der lysosomalen Membran die Lyse der Keime verhindern (117). Aber auch der mit schwersten Verbrennungen eingelieferte Bub war bereits am 1. Kliniktag, noch vor Beginn der antibakteriellen Therapie, mit koagulasepositiven Staphylokokken infiziert, die bekanntermaßen besonders häufig bei Verbrennungspatienten isoliert werden (65, 100). Da jedoch jedes schwere Trauma die

Phagozytosekapazität der Granulozyten schwächt (40 b), dürfte dies, auch in Anbetracht des günstigen Hautmilieus ihre Ansiedelung auf den offenen Wundflächen und der gesunden Haut erleichtert haben. Außerdem dürften diese Fakten das Entstehen der Sepsis begünstigt haben, denn aus den am gleichen Tag abgenommenen Blutkulturen wurden ebenfalls koagulasepositive Staphylokokken isoliert. Obwohl wir keine Möglichkeit hatten, ihre Identität mit den auf der Haut gefundenen Keimen nachzuweisen, dürfte es sich um den gleichen Keim handeln. Offenbar besitzen manche Staphylokokkenstämme eine besondere Affinität für akut gefährdete Patienten (100). Es wurde jedenfalls bereits ein endemischer Stamm beobachtet, der nur bei den Risikopatienten, nicht aber bei Rekonvaleszenten und dem Klinikpersonal auftrat (102).

Außer dieser auffälligen Disposition, trotz einer normalen Basisflora mit koagulasepositiven Staphylokokken besiedelt zu werden, sahen wir auch Enterokokken und Neisserien am häufigsten in dieser Untersuchungsgruppe. Neisserien galten zwar als Saprophyten, da sie im Rahmen der autochthonen Normalflora die oberen Luftwege besiedeln (72, 103) und dürften zu den ständigen Keimen der kindlichen Hautflora gehören (s.o.). Doch handelt es sich eher um opportunistisch pathogene Keime. Fast alle Arten sind als Erreger einer Urethritis, Endokarditis, Meningitis und Sepsis bei immunsuppressiv, cystostatisch und cortikoidbehandelten Patienten beschrieben (72, 103). Wir konnten sie beispielsweise bei einem an akuter Leukämie erkrankten Jungen nachweisen. Da auch von Neisserien ausgelöste Spritzenabszesse beobachtet wurden (103), könnte dieses Vorkommen unsere kleinen Patienten in Gefahr bringen.

Enterokokken, die ebenfalls pathogene Wirkungen entfalten können und als Erreger systemischer Erkrankungen identifiziert wurden (93), waren auf der gesunden Haut, den Wundflächen und in der Blutkultur unseres Verbrennungspatienten.

Die Hautproben dieses Patienten zeigen sogar, daß es bei einem Ausfall nahezu aller regulierender Parameter und gleichzeitiger antibakterieller Therapie zur Umschichtung und vollständi-

gen Entgleisung der Hautflora kommen kann. Nur bei diesem Jungen beobachteten wir in der 2. Woche gramnegative Enterobakterien und *Candida albicans*. Zuerst wurden die nekrotischen Hautbezirke von *E.coli*, Klebsiellen und *Ps.aeruginosa* besiedelt, die sich auch auf die gesunden Hautflächen ausbreiten konnten. Offenbar besitzen *Ps.aeruginosa* eine besondere Affinität für Verbrennungspatienten. Häufig werden sie im Krankenhaus erworben (65, 104), obwohl sie durchaus auf Stationen vorhanden sein können, ohne den Patienten zu kolonisieren. Es scheint als ob dies vom Grad und Ausmaß der Verbrennungen abhängt (104). Zwar bedeutet auch eine Besiedelung des Schorfes nicht zwangsläufig eine Infektion (56), doch wurde gerade in den letzten Jahren über vermehrte, auch tödliche Infektionen mit *Ps.aeruginosa* berichtet (65, 104). Bei unserem Patienten traten sie ebenfalls auf, nachdem durch antibiotische Therapie ein Rückgang koagulasepositiver Staphylokokken erzielt worden war, und somit eine freie ökologische Nische zur Verfügung stand. Da aber trotz Isolierung und intensiver Überwachung eine Kontamination kaum zu vermeiden ist, und es selbst durch ausgiebige Desinfektionsmaßnahmen nicht gelingt, *Ps.aeruginosa* aus den Stationen zu verbannen (104), hätte auch für andere Kinder eine gefährliche Situation entstehen können. Kontamination und Kontaktinfektion dürften sogar der entscheidende Faktor für die Ausbreitung gramnegativer Enterobakterien im Klinikmilieu sein. Außerdem werden sie offensichtlich die dominierend pathogenen Keime für die steigende Zahl besonders gefährdeter Patienten (56, 98, 105).

Obwohl sich auch bei den anderen antibakteriell behandelten Kindern durch die Suppression der Normalflora zunächst nicht vorhandene Mikroorganismen festsetzen konnten, sind offenbar mehr Faktoren notwendig, ehe eine Besiedelung mit *Candida albicans* erfolgt, sodaß wir annehmen dürfen: "Candida albicans is a better clinician and can discover abnormalities in persons much earlier in the course of the development of such abnormalities, than we can with our chemical tests" (106).

Insgesamt gesehen kann man also sagen, daß sich das Klinik-

milieu und die Dauer des Aufenthaltes alleine nicht wesentlich auf die Hautflora auswirkten, zusätzliche antibakterielle Therapie dagegen zur Ansiedelung von *Candida albicans* und gramnegativer Enterobakterien führte, die möglicherweise in der Klinik erworben wurden. Die in der 1. Woche bei einem Kind beobachteten Klebsiellen dürften eher als vorübergehende Kontamination zu werten sein, da sie nur einmal und in sehr geringer Anzahl auftraten (s. Tabelle 9).

Wie sich bereits bei der Analyse der Keimdichte andeutete, wirkt sich somit eine durch exogene oder endogene Faktoren veränderte Immunlage auf die Mikroökologie der Haut aus und prädestiniert zur Ansiedelung einer besonders vielfältigen, vor allem durch koagulasepositive Staphylokokken geprägten Flora. Trotz der noch nicht abgeklärten immunologischen Funktion der Haut weisen alle Anzeichen darauf hin, daß eine Verminderung oder funktionelle Störung der polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen ätiologisch von Bedeutung sein könnte. Hierfür spricht auch, daß bei unseren Staphylokokkenträgern eine primäre, sekundäre oder durch Therapie bzw. Trauma induzierte Schädigung der phagozytierenden Makrophagen und Granulozyten bestand. Da die Prüfung körpereigener Abwehrmechanismen noch am Anfang steht und es gegenwärtig nicht möglich ist, einen Immundefekt mit Testverfahren völlig auszuschließen, können das klinische Bild, eine genaue Anamnese und die Infektionserreger selbst, für die ein Patient empfänglich ist, erste wichtige Anhaltspunkte für die Art und Ursache einer Immundefizienz geben (44). Jeder klinisch manifesten Infektion geht jedoch die Besiedelung voraus und der Nachweis einer von der Norm abweichenden Hautflora könnte daher beitragen, die Diagnose zu erleichtern.

Darüberhinaus stellt ein einfach durchzuführender Hautabklatsch sogar ein wichtiges Mittel zur Frühdiagnostik dar (50, 107), denn Infektionen sind die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität cytostatisch und kortikoidbehandelter Patienten (50, 107, 111, 108, 109, 110); beispielsweise gehören Hautinfektionen, die bei Leukämiepatienten zu 92 % von koagulasepositiven Staphylokokken verursacht werden, zu den

häufigsten infektiösen Komplikationen (108, 112). Durch Isolierung des gleichen Phagentyps aus dem Blut und den Kontrollproben wurde dabei nachgewiesen, daß es auch zum Eindringen der bereits ansässigen Keime kommen kann (112). Vermutlich entstehen sogar die meisten dieser Infektionen durch die patienteneigene Flora (50, 112). Besonders die von koagulasepositiven Staphylokokken ausgelösten Infektionen werden überwiegend bei Patienten beobachtet, die sie als ständige Bewohner tragen (112, 113).

Eine ständige Überwachung der patienteneigenen Flora könnte daher auch eine rasch wirksame Therapie sichern, noch ehe Ergebnisse geeigneter Kulturen vorliegen (50) bzw. die Aufklärung einer Sepsis unbekannter Ätiologie erleichtern. Denn Ursache und Lokalisierung einer Infektion sind bei diesen Patienten mit oft geringen entzündlichen Erscheinungen und wenig klinischen Symptomatik nur schwer festzustellen (47, 50, 112).

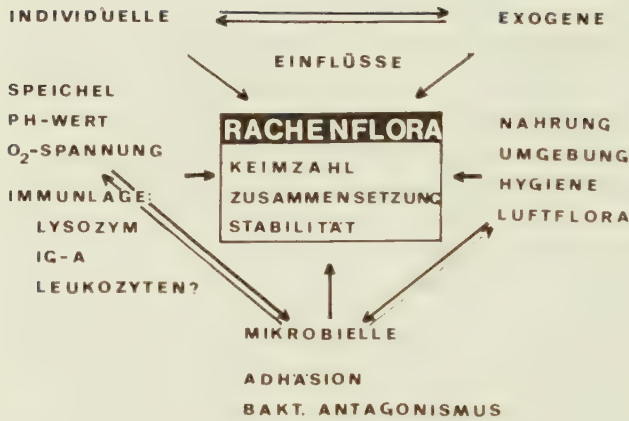


Abbildung 7

B. Diskussion der Ergebnisse der Rachenflora

1. Vergleich der Rachenflora (s. Abbildung 7)

Nicht nur auf der Haut, auch im Nasenrachenraum jedes gesunden Kindes bildet sich bereits in den ersten Lebenstagen eine vielfältige und beständige Flora aus (118). Aufgrund ihrer komplizierten Struktur sind Untersuchungen allerdings mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden (119) und taxonomische Kriterien für viele Arten noch nicht definiert (118, 120). Obwohl bekannt ist, daß die Epithelflächen der Mundhöhle dicht besiedelt sind (118), besitzen wir daher nur unzureichende Kenntnisse über ihre genaue Zusammensetzung (118, 119, 120). Somit ist jedes Auftreten pathogener Keime Ausdruck eines Strukturwandels der normalen, saprophytären Flora und Zeichen eines gestörten Gleichgewichts, denn auch die Rachenflora muß als Produkt individueller, exogener und mikrobieller Einflüsse verstanden werden.

a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung (s. Abbildung 3 u. 4, Tabelle 10)

Grundvoraussetzung um Bestandteil der natürlichen Rachenflora zu werden ist zunächst ein gewisses Adhäsionsvermögen, wobei manche Mikroorganismen sogar eine besondere Affinität für die verschiedenen Lokalisationen in der Mundhöhle besitzen (118, 119). Außerdem kommt es z.B. durch Produktion extracellulärer Substanzen zur Adhäsion zwischen den Keimen. Als weitere wichtige Komponente für ihre Zahl und Zusammensetzung ist die rein mechanische Retention in Spalten und Krypten anzusehen (119). Auch der Speichelfluß dürfte die Kolonisation der Schleimhautflächen in bestimmter Weise steuern (121). Für den notwendigen Nährboden wird durch die ständige Nahrungsaufnahme gesorgt. Doch sind individuelle Eßgewohnheiten und besonders der Kohlenhydratgehalt der Nahrung eine der Ursachen für die Variabilität der Rachenflora (118, 119, 120). Auch der in der Mundhöhle herrschende pH-Wert wird durch die Ernährung beeinflußt. Der pH-Wert des Speichels ist wiederum von der Flußrate, die großen individuellen Unterschieden

unterliegt, abhängig (120). Ohne Stimulation schwankt er im allgemeinen zwischen 5,6 - 7,6 (122), dem pH-Optimum mancher Keimarten (123), kann aber nach Nahrungsaufnahme weit niedrigere Werte erreichen (124), was im Hinblick auf bestimmte Erkrankungen und therapeutische Maßnahmen nicht ohne Bedeutung sein dürfte.

Vor allem sichert die kontinuierliche Speichelproduktion den Wasserbedarf der Rachenflora (120).

Diese günstige Milieubedingungen erlauben somit einer Vielzahl von Mikroorganismen Wachstum und Vermehrung. Dennoch liegt keinesfalls ein einziger uniformer Lebensraum vor, sondern es entstehen zahlreiche ökologische Nischen (118) mit Unterschieden in der Sauerstoffspannung und dem Oxidations-Reduktionspotential und bei weitem nicht alle Mikroorganismen, denen die Mundhöhle ausgesetzt ist, können sich ansiedeln (119). Zudem bestehen wieder vielfältigste Interaktionen zwischen den Kommensalen des Rachenraumes, obwohl noch wenige Einzelheiten bekannt und spezifische Beispiele selten sind (118, 120), wie die Bacteriocinproduktion durch Streptokokken (132).

Auf das Zusammenspiel aller erwähnten Faktoren und sicher noch einiger mehr ist jedoch die unermessliche Vielzahl und Variabilität der Rachenflora zurückzuführen (119). Im Rahmen der Fragestellung erschien es uns aber zweckmäßig, vor allem die häufigsten Vertreter der aeroben Rachenflora, soweit sie mit unseren Kulturmethoden erfaßt wurden, zu identifizieren und ein Bild der natürlichen Flora "gesunder" Kinder zu erhalten, um daran das Auftreten opportunistisch pathogener Keime beurteilen zu können.

Als unauffällige Keime der normalen Rachenflora werteten wir Mikrokokken, koagulasenegative und -positive Staphylokokken, grampositive Stäbchen, Sporenbildner, Neisserien und Streptokokken-species. Überwiegend besteht sie jedoch aus Streptokokken, koagulasenegativen Staphylokokken und Mikrokokken. Enterokokken werden zwar oft, aber in geringerer Quantität beobachtet. Außerdem sind gewöhnlich aerobe oder fakultativ

aerobe, gramnegative Kokken, vermutlich Neisserien und grampositive pleomorphe Stäbchen vorhanden. Sie werden meist als Diphtheroide beschrieben, können aber bisher kaum eingeordnet oder zuverlässig differenziert werden (s.a. Hautflora). Sporenbildner dürften dagegen kein wichtiger Bestandteil der Rachenflora sein (118).

Bemerkenswert erschien nunmehr, daß schon kurz nach der stationären Aufnahme mehr als ein Drittel, in der 2. Woche sogar über zwei Drittel der Proben die in den Ergebnissen genannten, auffälligen Keime enthielten (s. Abbildung 3).

In den wenigsten Fällen beobachteten wir allerdings eine Neuansiedelung opportunistisch pathogener Keime, sondern eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der Enterokokken, die in größerer Quantität als üblicherweise auftraten. Diese Tendenz verstärkte sich deutlich während des Klinikaufenthaltes (s. Tabelle 11) und könnte, wie z.B. bei *Streptococcus salivarius* beobachtet auf Tröpfcheninfektion beruhen (13). Auch die Ernährung dürfte eine Rolle spielen, da sie bekanntermaßen Verschiebungen im Keimspektrum hervorruft (118, 119, 120, 125). Eine wesentliche Störung des Gleichgewichts hatte das vermehrte Auftreten von Enterokokken offensichtlich nicht zur Folge, denn außerdem fanden wir in der 1. und 2. Woche nur bei einem Kind A-Steptokokken, die im allgemeinen bei einem geringeren Prozentsatz Gesunder vorhanden sind (118). Am 10. Tag beobachteten wir allerdings bei 2 Kindern gramnegative Enterobakterien, von denen anzunehmen ist, daß sie in der Klinik erworben wurden. Hierfür spricht auch, daß wir in einer der beiden Proben Klebsiellen und *E. cloacae* feststellten, die besonders in den letzten Jahren immer häufiger Patienten mit oder ohne klinisch manifeste Infektion zu kolonisieren scheinen (3, 126, 165). Möglicherweise lag jedoch nur eine vorübergehende Kontamination vor, weil sie in geringer Quantität angetroffen wurden, am darauffolgenden Tag nicht mehr isoliert werden konnten und beim Gesunden eine regelmäßige Besiedelung mit gramnegativen Enterobakterien nicht stattfindet (118).

Es bestätigt sich somit, daß nach gegenwärtigem Wissenstand die Kommensalen des Rachenraumes zumindest einen kompetitiven Effekt zeigen, um die Ansiedelung fakultativ pathogener Keime zu verhindern.

Außerdem tragen die physiologischen Reinigungsmechanismen, wie z.B. der kontinuierliche Speichelfluß, dazu bei (40 a, 44), die epithelialen Oberflächen des Oropharynx von fakultativen Erregern freizuhalten. Beispielsweise waren nach massiver Exposition Serratia-kontaminierter Aerosole nur bei einem geringen Prozentsatz "gesunder" Patienten Serratia vorhanden (127). Alle uns bekannten Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß im Normalfall kaum eine Besiedelung des Gesunden, auch des "gesunden" Patienten im Klinikmilieu zustande kommt, die in dieser Situation unfreiwilliger Kontamination beim schwerkranken Patienten beobachtet wurde (127, 128).

Besondere Beachtung verdient jedoch der immunologische Schutz des Rachenraumes, der normalerweise durch Lysozym und Ig-A - vor allem sekretorisches Ig-A - gewährleistet ist, dem eine große Bedeutung zukommt, um den Nasenrachenraum den Gastrointestinaltrakt und die Respirationswege von eindringenden Mikroorganismen abzuschirmen (44). Während Ig-G und Ig-M nur in Spuren im Speichel enthalten sind (44, 120), erreicht Ig-A hier und in anderen Sekreten - etwa dem Bronchialsekret - eine hohe Konzentration (44).

Lysozym, das bakterizide Eigenschaften besitzt (40 a, 101), ist im Speichel in gleicher Konzentration wie im Serum vorhanden (120) und wirkt gegen eine begrenzte Anzahl gramnegativer (44, 101), nach Meinung mancher Autoren auch einen Teil grampositiver Keime (40 a, 120). Es könnte daher beitragen, das Gleichgewicht der natürlichen Flora zu stabilisieren (40 a) und die Ansiedelung opportunistisch pathogener Keime zu verhindern (120). Sogar Leukozyten können über die Spalten der Gingiva in die Mundhöhle eindringen (129), gehen aber in dem, durch die geringe Speichelosmolarität hypotonen Milieu zugrunde (120).

Unsere Untersuchungen ergeben somit, daß die Rachenflora "ge-

sunder" Kinder außer einer Verschiebung im Keimspektrum zugunsten der Enterokokken nicht wesentlich von der Norm abweicht und es trotz Exposition kaum zur Kontamination mit gramnegativen Enterobakterien kommt. Die Besiedelung durch eine natürliche saphrophytären Flora, physiologische Reinigungsmechanismen in Mundhöhle und Rachenraum, sowie der Beitrag immunologischer Faktoren erweisen sich auch im Klinikmilieu als wirkungsvoller Schutz des Rachenraumes.

b) Kinder unter Antibiotikatherapie (s. Abbildung 3 und 4, Tabelle 10)

Ebenso deutlich, wie die Proben der Kontrollgruppe die Bedeutung der natürlichen Flora erkennen lassen, scheinen sich in den Abstrichen der antibakteriell behandelten Kinder die typischen, bekanntermaßen therapiebedingten Folgen abzuzeichnen. Nach allen bisherigen Kenntnissen stören Antibiotika erheblich das natürliche Gleichgewicht der Normalflora und hieraus erwachsende Veränderungen sind bereits gut dokumentiert (130). Offensichtlich sind sie aber nicht nur nach oralen Spülungen (131), sondern auch nach parenteraler Applikation in ausreichender Konzentration vorhanden (132, 133), da beispielsweise nach einer i.m. Injektion von 400 000 E Penicillin im Speichel eine Konzentration von 0,029 E/ml erreicht wurde (134), die der durchschnittlichen minimalen Hemmkonzentration verschiedener Keime der oralen Flora entsprach (133, 135). Nach i.m. Anwendung von Chloramphenicol zeichneten sich ebenfalls charakteristische Änderungen im Keimspektrum ab (130). Diese Beobachtungen erlauben somit, unsere Ergebnisse auf die, diesen Kindern oral und parenteral verabreichten Antibiotika zurückzuführen.

Erste orientierende Hinweise gibt die Zahl auffälliger Abstriche, die wir, im Gegensatz zur Kontrollgruppe am 3. und 4. Tag, unter der meisthochdosierten Antibiotikatherapie bei mehr als zwei Drittel der Kinder sahen (s. Abbildung 3). Sie sind als Ausdruck zugrundeliegender Veränderungen der natürlichen Flora zu betrachten, denn naheliegenderweise werden zunächst empfindliche Keime eliminiert, vermutlich auch Stämme mit inhibitorischen Fähigkeiten. Hier sind vor

allem α -hämolyisierende Streptokokken zu nennen (132), die sich als äußerst wirksam gegen Staphylokokken, Meningokokken oder Pneumokokken erwiesen (131) und möglicherweise sogar das Wachstum coliformer Keime unterdrücken (131), sei es durch gemeinsame Konkurrenz um das Substratangebot oder die Produktion spezifischer Substanzen (s.o.). Das Verhalten der Enterokokken gibt hierfür Anhaltspunkte, da sie kontinuierlich verringert wurden und nicht wie bei den unbehandelten Kindern während des Klinikaufenthaltes zunahmen. Auch ihr prozentualer Anteil an den auffälligen Abstrichen läßt diesen Rückgang erkennen und zeigt somit, daß der niedrigere Gesamtanteil nicht auf der geringen Zahl auffälliger Abstriche in der 2. Woche beruht. Infolge geringerer Antibiotikadosierung dürfte es bei einigen Kindern zur Restitution der normalen Flora gekommen sein.

Wiederholt sahen wir eine erhebliche Keimzahlreduktion, konnten sie aber aus technischen Gründen nicht quantitativ erfassen. Bei einem Kind wurde die natürliche Flora durch die Therapie sogar vollständig unterdrückt. Damit entstehen aber die besten Voraussetzungen für ein überschießendes Wachstum praeexistenter oder die Neuansiedelung zunächst vorhandener Mikroorganismen (132). Beispielsweise ist *Candida albicans* in einem gewissen Prozentsatz auch beim Gesunden nachzuweisen (30 s. 324, 132, 136) und ruft nur unter bestimmten Umständen lokale Entzündungen hervor (138, 139). Erst eine durch Antibiotika ermöglichte massive Vermehrung dieser Keime dürfte eine der Ursachen für die Manifestation der Erkrankung sein (130). Obwohl je nach Keimspektrum und Dosierung unterschiedliche Auswirkungen zu erwarten sind (132), wurde in zahlreichen Studien, die teilweise auch auf Untersuchungen der kindlichen Rachenflora basieren, beobachtet, daß Tetracycline, Lincomycin, Chloramphenicol, Penicillin und andere Antibiotika - oral oder parenteral appliziert - das Pilzwachstum erheblich fördern (132, 137, 140, 141, 145). Auch fanden wir in der 1. Woche nur in den Proben dieser so behandelten Kinder vermehrt *Candida albicans*, wiederholt als einzige Mikroorganismen. Hinzuzufügen ist jedoch, daß u.a.

durch Aspiration und Kontamination der tieferen Respirationswege auch bei Kindern akute oder chronische bronchopulmonale Erkrankungen ausgelöst werden können (142, 143) und die meisten bisher beobachteten Candidainfektionen des Respirationstrakts auf dem Boden bakterieller Infekte unter Antibiotikatherapie entstanden (118, 130). Auch aus der Streuung im Klinikmilieu, z.B. durch Tröpfcheninfektion, ergibt sich eine weitere latente Gefahr (144). Der scheinbare Rückgang von *Candida albicans* in den Proben der Verlaufskontrolle ist dagegen auf die teilweise oder völlige Normalisierung der Rachenflora zurückzuführen (s. Tabelle 12). In Relation zu den verbleibenden auffälligen Abstrichen läßt sich hingegen keine Änderung feststellen. Bekanntermaßen besteht sogar eine direkt proportionale Beziehung zwischen der antibakteriellen Therapie und der seit einigen Jahren kontinuierlich steigenden Zahl candidabedingter Infektionen (130). Antibiotika führen aber nicht nur zu vermehrtem Candidawachstum sondern sie können die Trägerrate gramnegativer Enterobakterien erhöhen (132), obwohl in manchen Untersuchungen eine ständige Kolonisation schwerkranker Patienten neben antimikrobieller Therapie am ehesten mit Risikofaktoren wie Acidose, Azotämie, Intubation und mangelnder Sputumexpektoration zu korrelieren schien (146). Als Ursache wurde eine Schädigung physiologischer Reinigungsmechanismen angenommen (127, 146), da für die Elimination passager vorhandener Keime das Zusammenspiel physikochemischer, immunologischer und rein mechanischer Faktoren notwendig ist (127). Für die Herkunft der Keime bestehen 2 Möglichkeiten: Entweder waren sie bereits vor der Aufnahme spärlich vorhanden oder wurden im Laufe des Klinikaufenthaltes erworben, um sich dann massiv zu vermehren (127, 132, 146). Bei den in der 1. Woche beobachteten *E.coli* und *E.cloacae* liegen vermutlich solche primär vorhandene Keime vor. Drei andere Kinder wurden offensichtlich erst in der Klinik kolonisiert, denn im Gegensatz zur ersten Woche fanden wir in der 2. *Serratia* und Klebsiellen, die zu den häufigsten Erregern nosocomialer Infektionen gehören (2, 126, 146, 165). Andere Untersuchungsergebnisse zeigen ebenfalls, daß die Zahl der

Klebsiellenträger vor allem unter den antibiotikabehandelten Patienten während eines zweiwöchigen Klinikaufenthaltes erheblich anstieg. Offenbar neigen sie in ganz besonderer Weise dazu, Klebsiellen zu erwerben (105).

Auch wenn keine der Keimarten zwangsläufig zur Infektion führen muß (116, 146), sollte sie doch zu erhöhter Aufmerksamkeit veranlassen, da immerhin 0,5 bis 5 % aller Patienten durch diese erwähnten Keime Infektionen des Respirationstrakts erleiden (147).

Aus unseren Beobachtungen können wir somit schließen, daß Antibiotika bei Kindern auch in der Rachenflora das mikroökologische Gleichgewicht erheblich beeinflussen und durch qualitative und quantitative Veränderungen der saprophytären Flora besonders das Wachstum von *Candida albicans* sowie die Ansiedelung primär vorhandener oder nosocomial erworbener gramnegativer Enterobakterien begünstigen.

e) Kinder mit Immundefizienz (s. Abbildung 3, 4, Tabelle 10)

Patienten, die unter cytostatischer Therapie stehen oder eine andere Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehrkräfte aufweisen, sind besonders durch Infektion gefährdet, deren Ausgangspunkt oft schwierig nachzuweisen ist. Oft werden sie von Mikroorganismen ausgelöst, die bereits vor Ausbruch der Infektion vorhanden sind (50, 107, 108, 112). Aus diesem Grund und, weil Infektionen des Respirationstraktes bei diesen Patienten sehr häufig sind (116), untersuchten wir, ob sich die veränderte Immunlage auf die Rachenflora unserer kleinen Patienten auswirken könnte.

Hierfür spricht zum Beispiel, daß wir schon kurz nach der stationären Aufnahme signifikant häufiger auffällige Abstriche erhielten als in der Kontrollgruppe. Allerdings lag ihr Anteil am 10. und 11. Tag deutlich unter dem der 1. Woche. Diese Tendenz bestätigte sich auch in der Verlaufskontrolle (s. Abbildung 3). Doch erlaubt der geringe Gruppenumfang hieraus noch keine weiteren Rückschlüsse. Es handelt sich somit vor allem um eine kasuistische Beobachtung.

Nahezu in allen Abstrichen isolierten wir wieder Enterokokken. Sie nahmen aber nicht wie bei den unbehandelten Kindern im Laufe des Klinikaufenthaltes zu, sondern ab (s. Tabelle 13). Da die hiervon betroffenen Kinder nicht antibakteriell behandelt wurden und ihre Proben keine weiteren auffälligen Befunde zeigten, liegt es nahe, eine ernährungsbedingte Ursache für diese Verschiebung im Keimspektrum anzunehmen, die sich auch auf die Zahl auffälliger Abstriche auswirkte und somit deren Abnahme im Laufe des Klinikaufenthaltes erklärt.

Weit bedeutungsvoller erscheint hingegen, daß in dieser Gruppe, wie bei den Kindern unter Antibiotikatherapie bereits in der 1. Woche gramnegative Enterobakterien auftraten. Aber nur das Neugeborene wurde wegen der bestehenden Colisepsis und Meningitis antibakteriell behandelt. Für den Ausgangspunkt dieser Infektion ergeben sich bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf keine besonderen Hinweise. Es war allerdings zum vorzeitigen Blasensprung und Geburt in der 38. Woche gekommen. Doch kann eine mütterliche Infektion durchaus Quelle einer Infektion beim Neugeborenen sein (101). Außerdem wurde sogar bei Müttern ohne klinische Symptomatik in Cervikalabstrichen der Erreger späterer Neugeborenenmeningitiden entdeckt (148). Offensichtlich erhöhen physiologische Schwächen des noch unreifen Immunsystems die Anfälligkeit Neugeborener gegenüber verschiedenen opportunistisch pathogenen Keimen. Im Rahmen dieser Disposition dominieren jedoch in den letzten Jahren gramnegative Enterobakterien (101, 150). Mehrere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß auch bei den polymorphkernigen Leukozyten des reifen Neugeborenen die Antwort auf chemotaktische Reize und die Fähigkeit zur Phagozytose noch nicht voll ausgeprägt sind (149, 150, 151, 158). Außerdem sind funktionelle Störungen anzunehmen (101) und es fehlen verschiedene Komplementbestandteile und Opsonine (150, 152, 153, 154, 155). Da Ig-A beim Neugeborenen ebenfalls noch nicht vorhanden ist (156), gibt es somit mehrere Anhaltspunkte, warum sich bei dem von uns beobachteten Kind gramnegative Enterobakterien ansiedeln konnten, obwohl noch weitere Faktoren von Bedeutung sein dürften (101).

Auch bei fünf älteren Patienten dieser Gruppe, deren Diagnosen akute Lymphoblastenleukämie (4) und M.Hodgkin (1) lauteten, isolierten wir gramnegative Enterobakterien. - Klebsiella-species, Citrobacter, E.cloacae und Ps.aeruginosa - Drei dieser Kinder wurden bereits in der 1. Woche besiedelt, obwohl sie keine Antibiotika erhielten. Zwei trugen sogar mehr als eine Keimart (s. Tabelle 14).

In unserer Gruppe verschieden immundefizienter Patienten führte also vor allem eine umfassende Schädigung aller natürlicher Schutzmechanismen zur Ansiedelung gramnegativer Enterobakterien. Patienten mit akuter Leukämie fehlt nämlich bereits die erste Möglichkeit nichtphysiologische, oberflächlich haftende Keime aus dem Pharynx zu entfernen, weil sie u.U. nur wenig Sputum bilden (112). Das Auftreten gramnegativer Keime kann jedoch auch durch die krankheitsspezifischen und therapiebedingten Auswirkungen auf das Immunsystem bedingt sein, denn offensichtlich erhöht Granulozytopenie die Träger-rate gramnegativer Enterobakterien (146, s.a. 108, 112). Drei unserer Leukämiepatienten zeigten ein hierfür typisches Blutbild mit hohem relativen Lymphozyten- und äußerst niedrigem Granulozytenanteil. Die Absolutzahlen bei leukämischen Verlaufsformen sind dagegen schwierig zu beurteilen. Außerdem dürften die noch vorhandenen polymorphkernigen Leukozyten in ihrer Funktion gestört sein, denn das Infektionsrisiko nimmt wahrscheinlich nur bis zu einem oberen Spiegel von 1 500 Granulozyten/mm³ ab. Höhere Werte gehen nicht mit einer weiteren Verbesserung der Immunlage einher (157). Hinzu kommt, daß durch Cytostatika-, Cortikoid- und Strahlentherapie die Bildung von Ig-A beeinträchtigt wird (40 b, 44, 117, 163). Bemerkenswerterweise wurden aber weder in der 1. noch in der 2. Woche bei unserem Patienten mit Agammaglobulinämie Bruton gramnegative Enterobakterien beobachtet.

Offen bleibt wiederum, ob sie bei unseren kleinen Patienten schon am Aufnahmetag vorhanden waren, oder im Krankenhaus erworben wurden. Nach den Ergebnissen verschiedener Studien kommen beide Möglichkeiten in Betracht (107, 112, 146). Vom Keim-

spektrum her werden vor allem *Klebsiella*-species, dann mit unterschiedlicher Häufigkeit *E.cloacae*, *Ps.aeruginosa*, *E.coli* oder *Proteus*-species genannt (47, 108, 107, 112, 146).

Bei zwei unserer Patienten beobachteten wir in der 2. Woche zum erstenmal *Klebsiellen*. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um Keime, die im Krankenhaus erworben wurden. Ob die *Klebsiellen*, die bei zwei anderen Kindern bereits in der 1. Woche auftraten, auf die Exposition im Klinikmilieu zurückzuführen sind, kann nicht geklärt werden, da keine Möglichkeit bestand, die Identität der Keime in den verschiedenen Proben nachzuprüfen. Die gleichzeitige Besiedelung dieser Kinder mit *E.cloacae* und *Citrobacter* spricht aber dafür, daß schon primär gramnegative Keime vorhanden waren. Außerdem scheint das Auftreten mehrerer Keimarten eine längere Besiedelung anzudeuten (146 - s. Tabelle 14). Exogene Exposition dürfte also nicht die einzige Ursache für eine Besiedelung mit gramnegativen Enterobakterien sein (50, 112, 127, 157). Doch können sich sogar ursprünglich im Krankenhaus erworbene Keime in die Flora dieser Patienten integrieren und als ständige Bewohner erhalten bleiben (112).

Zwar können wir aus den Ergebnissen der Verlaufskontrolle noch nicht beurteilen, ob ein längerer Aufenthalt im Klinikmilieu eine kontinuierliche Zunahme gramnegativer Enterobakterien bewirkt (94, s.Tabellen 13, 15), doch dürften hierfür neben der längeren Exposition weitere Faktoren von entscheidender Bedeutung sein, etwa die Dauer der Erkrankung, der Krankheitsverlauf, zusätzliche therapiebedingte Auswirkungen auf das Immunsystem (s.o. 163) oder therapeutische Eingriffe, wie Intubationen oder die Anwendung von Antibiotika (146).

Mit der Besiedelung steigt aber auch das Infektionsrisiko, unabhängig davon, ob es sich um bereits vorhandene oder erworbene Keime handelt (108, 112). Beispielsweise trugen von 213 Patienten einer Intensivstation 95 gramnegative Enterobakterien. Von diesen entwickelten 22 eine Infektion des Respirationstraktes, aber nur 4 der Nichtbesiedelten. Die Gefahr, daß aus der Kolonisierung eine klinisch manifeste

Infektion entsteht, hängt vor allem vom Ausmaß und der Dauer der Granulozytopenie ab (157). Da Pneumonien aber häufig durch die Aspiration von Keimen ausgelöst werden, bildet die Ansiedelung gramnegativer Enterobakterien im oberen Respirationstrakt nahezu ein Reservoir für Bronchopneumonien (112, 127). Auch im Rahmen der Autopsie durchgeführte Untersuchungen bestätigen, daß die in der Lunge vorhandenen Mikroorganismen eine Art Spiegelbild der Rachenflora darstellten (159, 160).

Bei immundefizienten Patienten verlaufen Pneumonien aber oft mit geringen röntgenologischen Zeichen und unproduktivem Husten. Bei Pharyngitiden tritt nur eine Rötung der Schleimhaut auf, Beläge und Lymphknotenschwellungen fehlen (112). Dies bedeutet, daß vom klinischen Bild her bereits das Auftreten gramnegativer Enterobakterien die Infektion anzeigen kann (50, 146) und weder Art noch Quantität eindeutige Kriterien sind, um Infektion von Kolonisation zu unterscheiden (146).

Pneumonien und Pharyngitiden kommen aber auch als Ausgangsherd einer Sepsis in Betracht (108, 112), denn jederzeit können die Erreger durch therapiebedingte Schleimhautulcera oder sogar ohne manifeste Gewebsläsion in die Blutbahn eingeschwemmt werden (72, 107, 108, 114). Unter 500 Granulozyten/mm³ dürfte eine Kolonisierung nahezu unvermeidbar zur Sepsis weiterschreiten (112, 157).

Das Zusammenspiel dieser Faktoren und ihre Folgen haben wahrscheinlich auch bei einem unserer Patienten mit akuter Leukämie zu dem tödlichen Krankheitsverlauf beigetragen. Nach der bakteriologischen Stuhluntersuchung wurde er bereits am ersten Tag von *Ps.aeruginosa* kolonisiert, die wir am dritten Tag dann in der Rachenflora nachweisen konnten. Von allen opportunistisch pathogenen Keimen scheinen sie jedoch bei Leukämiepatienten am häufigsten eine Sepsis auszulösen (112). Die Granulozyten betrugen zu diesem Zeitpunkt weniger als 500/mm³. In den darauffolgenden Tagen entstanden ulcera in der Mundhöhle und blutige Stühle deuteten an, daß der Intestinaltrakt ebenfalls von ulcera durchsetzt war.

Kurz darauf erlag unser kleiner Patient einem Herz-Kreislaufversagen, bei areaktiver Bronchopneumonie und nekrotisierender Colitis.

Außer auf gramnegative Enterobakterien achteten wir in dieser Gruppe verschieden immundefizienter Patienten besonders auf *Candida albicans*, die, obwohl die normalen Abwehrmechanismen gegen *Candida a.* phagozytierende und humorale Faktoren einschließen, vor allem bei einer Beeinträchtigung cellulärer Abwehr Infektionen hervorrufen (161, 44). Beispielsweise sind Lymphogranulomatosepatienten primär weniger durch bakterielle Infektionen gefährdet, sondern neigen infolge der krankheitsbedingten Lymphopenie zu *Candida*- und Virusinfektionen (44). Zwar beobachteten wir bei keinem dieser Patienten *Candida albicans*, doch waren sie in der 2. Woche bei zwei Kindern mit akuter Leukämie erheblich vermehrt, von denen allerdings ein Kind Antibiotika erhielt. Das Überwuchern mit *Candida* kann jedoch eine Folge der Cytostatikatherapie sein, denn jede länger durchgeführte cytostatische Therapie wirkt sich auch auf die celluläre Abwehr aus (6, 40 b, 44, 117). Außerdem wurden diese Kinder mit Kortikoiden behandelt, die ebenfalls die celluläre Immunantwort schwächen (44, 114, 117, 162). Wie ausgeprägt diese Wirkungen sein können zeigt, daß bei Patienten unter Prednison, Prednison und Azathioprim, oder Cyclophosphamid die in vitro Lymphozytentransformation auf *Candida albicans* erheblich beeinträchtigt war (162).

Dies dürfte wenigstens eine der Ursachen sein, warum auch bei Kindern Candidainfektionen zunehmend häufiger werden (161), deren Morbidität und Mortalität in den letzten Jahren allgemein beträchtlich zugenommen haben (162). "Offenbar muß die System-Candidamykose gerade als eine Folge der durch die Grunderkrankung und deren immunsuppressive und/oder antibakterielle Therapie bedingten reduzierten Abwehrkraft angesehen werden" (137).

Aus allen uns bekannten Untersuchungsergebnissen und unseren eigenen Beobachtungen dürfen wir somit annehmen, daß sich eine veränderte Immunlage auf die Zusammensetzung der Rachen-

flora auswirken kann. Dabei disponiert eine Beeinträchtigung der Granulozyten offensichtlich zur Ansiedelung gramnegativer Enterobakterien, eine Beeinträchtigung der Lymphozyten begünstigt dagegen ein Überwuchern der saprophytär vorkommenden *Candida albicans*. Bei jedem länger dauernden Krankheitsprozeß können jedoch, abhängig von der Primärerkrankung und Therapie, gramnegative Enterobakterien und/oder *Candida albicans* beobachtet werden. Die damit verbundene Gefahr schwerster bakterieller und Pilzinfektionen erfordert jedoch die Neuansiedelung fakultativ pathogener Erreger als auch die invasiven Fähigkeiten der patienteneigenen Flora zu verhindern (112, 164). Auch hierfür scheint eine kontinuierliche Überwachung der Rachenflora vom Aufnahmetag an zweckmäßig (117), weil es offensichtlich nicht gelingt, die natürliche saprophytäre Flora und besonders gramnegative Enterobakterien durch eine prophylaktische Antibiotikatherapie für längere Zeit zu entfernen (110, 116, 117, 164).

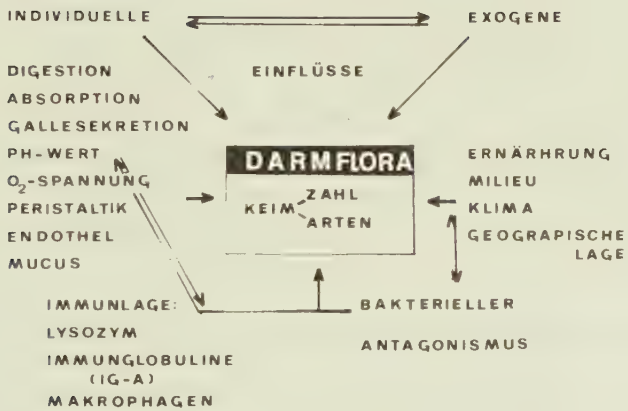


Abbildung 8

C. Diskussion der Ergebnisse der Stuhlflora

1. Vergleich der Stuhlflora (s. Abbildung 8)

Auch die natürliche Keimbeseiedelung des Magen-Darmkanals ist auf Grund zahlreicher Eigenschaften für den Wirtsorganismus von Bedeutung (166, 167, 168, 169, 170, 171). Die natürlichen anatomischen Gegebenheiten und noch unzulängliche Methoden der Probenentnahme erschweren es jedoch, klare Aussagen über Quantität, Qualität und funktionelle Aktivitäten der Darmflora unter physiologischen Bedingungen zu erhalten (168). Außerdem beeinträchtigen unterschiedliche Abnahmetechniken und Kulturverfahren den Vergleich zwischen den Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen (172). Dennoch zeigt sich, wie Kenntnisse der physiologischen Vorgänge pathologische Veränderungen besser erkennen, verstehen und therapieren lassen (167, 168, 171, 173).

a) Kinder ohne Antibiotikabehandlung (s. Abbildung 5, Tabelle 16)

Nur beim Foetus sind Magen und Darm noch steril. Wie in der Mundhöhle setzt aber schon wenige Stunden nach der Geburt die Keimbeseiedelung sein (168, 174). Eine gewisse Stabilität erreicht diese Flora bereits nach wenigen Tagen. Später treten altersabhängige Veränderungen auf, wofür verschiedene Faktoren in Betracht kommen (175).

Im Magen sind normalerweise nur wenige Keime vorhanden, die meist der Rachenflora entstammen und durch die Magensäure inaktiviert werden (170, 176, 177). Duodenum und Jejunum enthalten weniger als 10^3 /ml Keime, meist grampositive Mikroorganismen, die in der Glykokalix, einer oberflächlichen Muzinschicht zu finden sind, nie aber in der Mukosa oder zwischen den Zotten (177, 178). Dies dürfte auch für die Lage der Keime im Colon zutreffen (178). Im distalen Ileum treten bereits 100 - 100 000-mal mehr Keime, meist coliforme Bacillen auf (171). Üppiges bakterielles Wachstum setzt erst distal der Ileocoekalklappe ein (168, 177, 178). Als ein wesent-

licher Faktor ist hierfür die verminderte Peristaltik im Colon anzusehen (176, 179).

Um ein optimales Wachstumsmilieu zu erreichen, können die normalen Darmkeime flüchtige, kurzkettige Fettsäuren bilden, die einen für den betreffenden Keim optimalen pH-Wert aufrechterhalten (171, 180, 181). Das Substratangebot hängt von der Nahrungsaufnahme einerseits, Digestion und Absorption andererseits ab. Beim Menschen handelt es sich im allgemeinen um nicht resorbierbare pflanzliche Steroide, Fasern und Nahrungsmittelzusätze. Dies dürfte auch der Grund sein, warum Umstellungen in der Ernährungsweise kaum Veränderungen in der Darmflora hervorrufen (182). Dennoch gelang es in einem langdauernden Ernährungsversuch die Zusammensetzung der Stuhlflora zu beeinflussen (166). Die Gesamtkeimzahl war bei kohlenhydratreicher Kost am größten; fettreiche Kost reduzierte den Anteil der Enterokokken stark; E.coli kam bei kohlenhydratreicher Kost weniger häufig als bei fett- und eiweißreicher Nahrung vor. Folglich dürften bei Erkrankungen, die sich auf Digestion und Absorption auswirken, deutliche Verschiebungen im Keimspektrum zu beobachten sein. Auch Mangelernährung kann sich aus verschiedenen Gründen auf die Darmflora auswirken (182, 183, 184, 185).

Klimatische, soziale und genetische Faktoren sind ebenfalls in der Lage, die Darmflora zu beeinflussen. Vergleichende Untersuchungen konnten deutliche Unterschiede zwischen der Fäkalflora von Indern, Japanern, Amerikanern, Briten und Bewohnern Ugandas aufzeigen (182, 186, 187). Eine wesentliche Ursache hierfür dürften genetische bedingte und erworbene - auch passager erworbene - Auswirkungen auf Digestions- und Absorptionsvorgänge sein (188, 189, 190).

Bekanntlich können aber auch zahlreiche Bakterien Enzyme bilden und die intestinale Verdauung und Absorption dadurch beeinflussen (171, 238).

Das weitere Substratangebot stellt der Wirtsorganismus selbst bereit. Zu nennen sind hier vor allem die ständig abschilfernden Darmepithelien und die mit der Galle ausgeschiedenen

Stoffe (182).

Die komplizierte Struktur der Darmflora läßt sich aus den zahlreichen Faktoren, die an ihrer Entwicklung und ihrem Fortbestand beteiligt sind und der Vielfalt der normalerweise vorhandenen Keimarten ermessen. Mehr als 60 verschiedene Keimarten wurden bereits aus dem Intestinaltrakt oder den Faeces gesunder Lebewesen isoliert (168). Was die Fäkalflora betrifft, wird sie häufig als repräsentativ für die Dickdarmflora angesehen. Dies gilt jedoch nur mit Einschränkungen, besonders in quantitativer Hinsicht (168). Aus Parallelstudien darf man dennoch annehmen, daß die Fäkalflora der Dickdarmflora gleicht (191).

Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, daß normalerweise mehr Anaerobier als Aerobier vorhanden sind. Etwa 1000 - 10 000/1 dürfte das Verhältnis distal der Ileocoekalklappe betragen (170). Erst im Enddarmbereich und im Stuhl ändert sich das Verhältnis zugunsten der aeroben Keime (174). Aerobe gramnegative Enterobakterien, Enterokokken und Laktobacillen sind daher nur als Begleitflora aufzufassen (175). Welche Relation zwischen den verschiedenen Keimarten bestehen, ist allerdings kaum bekannt und dürfte erheblich variieren (168).

Im Rahmen unserer Fragestellung wurden nur aerobe Keime untersucht. Daß es sich hierbei überwiegend um coliforme Mikroorganismen handelt (177), bestätigte sich auch in den von uns analysierten Stuhlproben. Klebsiella-, Proteus- und Pseudomonas-species gehören ebenfalls zur normalen Darmflora (168, 177) und werden häufig, aber nicht immer gefunden (168). Besonders die beiden zuletzt genannten Keimarten konnten nur selten oder gar nicht isoliert werden. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß coliforme Keime auf Kulturmedien rasch wachsen und ebenfalls vorhandene langsam wachsende Keimarten dadurch verbergen können (168). Enterokokken wiederum sind wie bei unseren kleinen Patienten regelmäßig vorhanden (175). Öfter noch als in der 1., isolierten wir sie in der 2. Woche. Ob die Umstellung der Ernährungsweise hierbei eine Rolle spielen kann, muß offen bleiben.

Auch *Candida albicans* gilt als normaler Darmbewohner, tritt aber beim Gesunden nur in geringer Menge auf (139, 140). Immernin enthielten bei einer Untersuchung von 29 Kindergartenkindern ca. 23 Analysen Hefepilze (175). Wir fanden sie nur bei 3 der 14 unbehandelten Kinder. Grund für diese Diskrepanz könnte der Verzicht auf spezifische Kulturverfahren sein. Unterschiedliche Auffassungen bestehen auch darüber, wie häufig *Candida albicans* gleichzeitig in Sputum und Stuhl nachgewiesen werden kann (192). Wir sahen bei 2 der 3 Kinder auch im Rachen spärlichen Candidabefall. Hierbei dürfte es sich um gleiche Stämme handeln (192).

Während im Verhalten von *Candida albicans* und coliformer Keime keine Veränderungen eintraten, scheinen Klebsiellen nach den Beobachtungen der Verlaufskontrolle im Klinikmilieu häufiger aufzutreten (s. Tabelle 17). Es ist durchaus möglich, daß die Kinder erst in der Klinik mit Klebsiellen kontaminiert wurden, denn u.U. genügt bereits ein stationärer Aufenthalt ohne weitere invasiven Maßnahmen, um fremde Keime zu erwerben (193, 194). Es zeigte sich, daß es in diesem Fall zu einer Koexistenz mit den wirtseigenen Keimen kommen kann (193). Außerdem entsprechen unsere Beobachtungen einer für die letzten Jahre durchgeführten Computeranalyse, von der angenommen wird, daß sie die allgemein zu erwartenden Veränderungen im Klinikmilieu wiedergibt (195).

Auch aus dem Verlauf ergeben sich jedoch keinerlei Anhaltspunkte, ob die in der 2. Woche isolierten koagulasepositiven Staphylokokken bereits vorhanden oder neu erworben wurden. In geringer Quantität können sie beim Gesunden gefunden werden (168, 175, 233), gelten aber häufig als Kontamination aus dem Rachenraum (176). Beim Säugling verhalten sie sich aber wie gramnegative Enterobakterien und können als normale Darmbewohner (197 S. 37) aufgefaßt werden. Auch beim Kleinkind und im Schulalter liegt die Ausscheidungsrate noch erheblich über der des Erwachsenen (198). Bei unauffälliger Dickdarmflora sind aber häufig Anreicherungsverfahren zum Nachweis notwendig. Hierbei betrug die Trägerrate bei Kindern

zwischen 2 und 3 Jahren etwa 19 %. Mit den üblichen Kulturverfahren dürfte sie etwa der von uns beobachteten Häufigkeit entsprechen (198).

Obwohl theoretisch aus 2 Keimen der Coligruppe innerhalb von 24 Stunden eine Keimmenge mit dem Nahrungs- und Vitaminbedarf eines 12,7 kg schweren Kindes entstehen könnte (199), kommt es normalerweise nicht zu einem überschießenden und unkontrollierten Wachstum. Vermindert wird es wohl vor allem durch das nicht unbegrenzt zur Verfügung stehende Substratangebot; zudem wirken die von aeroben und anaeroben Keimen gebildeten kurzkettigen Fettsäuren wachstumshemmend (180, 181). Andere Keimarten können toxisch wirksame Substanzen, z.B. Peroxide bilden (200), das Redoxpotential verändern (201) oder Bacteriocine bilden. Am bekanntesten sind hier die von *E.coli*, Shigellen und Salmonellen gebildeten Colicine (79, 202). Ähnliche Substanzen, Pyocine genannt, werden von *S.aeruginosa*-species produziert (79, 203). Überwiegend im Dünndarm wirksam sind außerdem Gallensäuren, denen ein pH-abhängiger bacteriostatischer und bacterizider Effekt zugeschrieben wird (204).

Alle genannten Faktoren, und sicher noch einige mehr, sind an Aufbau und Erhalt des mikroökologischen Gleichgewichts beteiligt, und im allgemeinen darf die Darmflora als relativ stabil angesehen werden (170). Wie die Haut- und Rachenflora dürfte sie dazu beitragen, die Ansiedelung fremder Keime zu erschweren. Versuche einer Implantation primär vorhandener Keime, z.B. apathogener *E.coli*stämme mißlingen jedenfalls häufig (205, 206, 207). In tierexperimentellen Untersuchungen wurden auch Salmonellen und Choleravibrionen vom gesunden Darm rasch eliminiert (208, 209). Eine Vorbehandlung mit Streptomycin führte dagegen zur Ansiedelung der Keime (208). Soviel sich aus den Proben der Verlaufskontrolle ersehen läßt, war auch die Darmflora unserer kleinen Patienten relativ stabil, wobei jedoch nichts über die standortgebundene Vermehrung von R-Faktoren gesagt werden kann (s.a. 105).

Kommt es aber aus verschiedenen Gründen zu einer Störung der Homöostase, können einzelne Bakterienstämme überwuchern, in keimarme Darmabschnitte vordringen und eine "endogene Infektion" auslösen (171). Ebenso kompliziert wie die Struktur sind auch die Beziehungen der Darmflora zum Wirtsorganismus. Beispielsweise kann eine einzige Keimart unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen Eigenschaften eines Saprophyten, Symbionten oder pathogenen Erregers zeigen. Somit wird verständlich, daß auch normale Darmkeime, wie z.B. *Proteus* und *Ps.aeruginosa*, u.U. schwere Diarrhöen auslösen können (168, 210).

Neben den genannten unspezifischen Schutzmechanismen und dem kompetitiven Effekt der normalen Darmflora sind aber vor allem immunologische Faktoren an der Abwehr pathogener Mikroorganismen und anderer körperfremder Substanzen beteiligt (211, 212). Hierfür spricht auch, daß eine Reihe gastrointestinaler Erkrankungen mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems in Zusammenhang steht (211, 212, 218). Bekanntlich ist der Magendarmkanal als lymphoretikuläres Organ anzusehen und trägt erheblich zur gesamten Immunkompetenz des Menschen bei (211). Das lokale Immunsystem ist dabei weitgehend autonom (211). Besondere Bedeutung besitzt das sekretorische Ig-A (213, 214, 215, 216), obwohl alle Immunglobulinklassen aus intestinalen Sekreten isoliert wurden (211). Resistent gegenüber Verdauungsfermenten und haftfähig an Zellwänden (217) überzieht es die Darmsurface. Wie Immunfluoreszenzuntersuchungen enthüllten, enthalten über 85 % der in der lamina propria eingebetteten Plasmazellen Ig-A, wobei die Mehrzahl im Colon gefunden wird (218). Ig-M produzierende Zellen sind normalerweise nur spärlich vorhanden, für Ig-G nimmt man auch Exsudation aus dem Serum ins Interstitium an (211).

Lysozym kann häufig nicht nachgewiesen werden (168). Es besitzen aber die Darmepithelien Lysosomen und können somit resorbierte Substanzen beseitigen. Außerdem ist die lamina propria neben Plasmazellen mit Histiozyten, Leukozyten und Lymphozyten angefüllt (168, 211). Die weitreichende Bedeutung

der normalen Darmflora läßt sich auch daraus ersehen, daß bei keimfrei gehaltenen Versuchstieren das lymphatische und reticuloendotheliale Gewebe deutlich verringert ist. Außerdem nimmt die Zahl der Leukozyten, Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen ab, wenn die saprophytäre Flora reduziert oder eliminiert wird (219, 220, 221, 238, 222).

b) Kinder unter Antibiotikabehandlung (s. Abbildung 5, Tabelle 16)

Seit langem ist bekannt, daß die Darmflora durch die Anwendung von Antibiotika beeinflusst werden kann (130, 223, 224, 225, 226, 227). Von grundsätzlicher Bedeutung sind dabei das Wirkungsspektrum, die Konzentration des Antibiotikums in den einzelnen Darmabschnitten und die Applikationsdauer (228, 229, 230). Abhängig vom Resorptionsgrad können die ausgeprägtesten Veränderungen daher nach oraler Antibiotikatherapie erwartet werden (228). Es zeigte sich allerdings, daß auch Antibiotika mit hoher Resorptionsrate, in niedriger Dosierung oder nach parenteraler Applikation erhebliche Verschiebungen im Keimspektrum hervorrufen können (145, 193, 194, s.a. 233, 199, 231).

Welche Veränderungen die antibakterielle Therapie zur Folge hat, hängt weitgehend von den jeweiligen mikroökologischen Verhältnissen im Darm ab (228, 230). In Anbetracht der vielen hieran beteiligten Faktoren wird verständlich, daß selbst eine, bei mehreren Versuchspersonen in gleicher Weise durchgeführte antibakterielle Therapie, unterschiedliche Auswirkungen zeigen kann (228). Immer sind sie jedoch darauf zurückzuführen, daß empfindliche Keime eliminiert oder durch resistente ersetzt werden und sich möglicherweise primär nicht vorhandene Keime ansiedeln (193, 194, 231, 228).

Als typische Folge darf wie in der Rachenflora das vermehrte Auftreten von *Candida albicans* gewertet werden, denn Antibiotika können auch im Darm zu einer massiven Vermehrung dieser Mikroorganismen führen (130, 140, 145, 193). In den von uns untersuchten Ausstrichen lagen sie sogar wiederholt als

Monokultur vor. Für die Elimination empfindlicher Keime spricht außerdem, daß Enterokokken wesentlich seltener als in der Kontrollgruppe gefunden wurden. Besonders Ampicillin führt zu einer starken Reduktion von Enterokokken (228, 230), was bei anderen Antibiotika nicht immer der Fall ist (230). Beispielsweise können Sulfonamide ihr Wachstum in der Fäkalflora erheblich begünstigen (193). Da unsere kleinen Patienten überwiegend Penicillin und Ampicillin erhielten, erklärt wohl, warum sich insgesamt vor allem die hierfür beschriebenen Veränderungen zeigen (228, 230). Auch E.coli waren nicht immer in allen Kulturen vorhanden (s.a. 140), obwohl wir sie wie bei der Vergleichsgruppe als häufigste Keimart sahen. Naheliegenderweise dürfte es sich hierbei um resistente Keime handeln (s.a. 228). Dies schließt jedoch weitere Selektion innerhalb verschiedener coli-Stämme nicht aus, zumal resistente Stämme auch außerhalb des Klinikmilieus zunehmend auftreten (193, 232). Hierfür kommen verschiedene Ursachen in Betracht (223, 232).

Wie sich aus dem breiteren Spektrum verschiedener Keimarten ersehen läßt, wurden die eliminierten Stämme möglicherweise durch andere Keimarten ersetzt. Dabei konnten vor allem vermehrt Klebsiellen beobachtet werden. Zwar verhalten sich Enterobacteriaceae unter antibakterieller Therapie im allgemeinen unterschiedlich (s.o.), doch führen Ampicillin und Pivampicillin häufig zum Auftreten von Klebsiellen und Enterobacter; Proteus-species werden unter dieser Therapie seltener isoliert (228, 230). Aber auch nach Gabe anderer Antibiotika können diese Keimarten gefunden werden (167, 231). Ein vermehrtes Auftreten von Ps.aeruginosa wurde unter Cephalixin beobachtet (194); allerdings sind andere Ergebnisse ebenfalls beschrieben (167). Wir sahen sie nur in einer Probe. Entweder ist dies auf die verhältnismäßig seltene Anwendung von Cephalosporinen oder andere epidemiologische Verhältnisse zurückzuführen.

Nicht beantwortet werden kann allerdings, ob diese Keime bereits ursprünglich vorhanden waren oder im Krankenhaus erwor-

ben wurden (167, 230). Es kommen beide Möglichkeiten in Betracht. Nach den Ergebnissen der uns vorliegenden Studien ist jedoch anzunehmen, daß auch eine Neuansiedelung von Hospitalkeimen eingetreten ist (193, 194). Anhaltspunkte ergeben sich aus der Verlaufskontrolle (s. Tabelle 17). Nahe-liegenderweise dürfte dies vor allem für Keime der Klebsiellagruppe zutreffen (s.o. - Kinder ohne Antibiotika). Wie bei unserer Vergleichsgruppe können sie zwar vom unbehandelten Patienten erworben werden, als entscheidend wird jedoch eine vorangehende antimikrobielle Therapie angesehen (s. Rachenflora). Das in der 2. Woche in beiden Gruppen etwa gleich häufige Auftreten von Klebsiellen dürfte wohl auf das Zusammenwirken der vielen verschiedenen Einflüsse zurückzuführen sein, die eine eindeutige Aussage über die zu erwartenden Veränderungen nicht erlauben.

Klinische Bedeutung besitzen die durch Antibiotika hervorgerufene Umformung der Darmflora vor allem deshalb, weil erhebliche Folgen für den Keimträger und seine Umgebung entstehen können. So ist die nekrotisierende Staphylokokkenenteritis "gefürchtetes Beispiel eines gestörten bakteriellen Gleichgewichts" (173). Pseudomembranöse Enterokolitiden können bekanntlich die schwerwiegenden Begleiterscheinungen der Breitspektrumantibiotikatherapie sein (159, 233, 234, 235). Als durchaus häufige Folge antimikrobieller Therapie sind jedoch Durchfallerkrankungen anzusehen (173, 233). Beispielsweise treten etwa bei einem Drittel aller Patienten nach Ampicillingabe Diarrhöen auf, die auf das gestörte Gleichgewicht zurückzuführen sind (173). Auch nach Clindamycinbehandlung kann es zu schweren gastrointestinalen Erscheinungen kommen (236). Ferner ist zu befürchten, daß beim Keimträger durch die Ansiedelung von Hospitalkeimen neue Infektionen verursacht werden (237). Vor allem Infekte und Reinfekte des Harntrakts dürften häufig in Zusammenhang mit vorausgehenden Veränderungen in der Darmflora entstehen (193, 237). Die Gefahr für die Umgebung des Keimträgers besteht darin, daß die Keime der Darmflora mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Dadurch können die bereits bekannten Hospitalkeime weiter ver-

breitet oder durch andere resistente Keimarten abgelöst werden. Da sie auch nach Beendigung der Therapie oft noch lange nachgewiesen werden (193), muß die Darmflora dieser Patienten geradezu als Reservoir nosocomialer Infektionen angesehen werden (237).

c) Kinder mit Immundefizienz (s. Abbildung 5, Tabelle 16)

Was nun die Darmflora des immundefizienten Patienten betrifft, ist anzunehmen, daß primär die gleichen Faktoren wie beim Gesunden an ihrem Aufbau und Erhalt beteiligt sind. Antimikrobielle Therapie ruft ebenfalls die beschriebenen Veränderungen hervor. Bekanntlich stellt aber auch die Darmflora eine erhebliche Bedrohung für den immundefizienten Patienten dar. Hierfür kommen im wesentlichen zwei Ursachen in Betracht:

1. Es können durch die veränderte Immunlage bereits andere mikroökologische Verhältnisse vorliegen.

In den Stuhlproben unserer kleinen Kinder fanden wir nur die normalerweise vorhandenen Darmkeime. Dies schließt jedoch eine andere Struktur der Darmflora nicht aus, die mit den Methoden der Routinediagnostik nicht erfaßt werden kann. Zu berücksichtigen sind außerdem die geringe Probenzahl und die bei zwei Kindern in der ersten und einem Kind in der zweiten Woche durchgeführte antibakterielle Therapie. Mit diesen Einschränkungen zeichnen sich Verschiebungen im Keimspektrum ab, wie sich aus dem vergleichsweise häufigen Auftreten von Klebsiellen und Proteus-species ersehen läßt. Wir fanden diese Keimarten bei dem Verbrennungspatienten und 2 Kindern mit akuter Leukämie. Bei diesen beiden Patienten waren auch in der Rachenflora Klebsiellen vorhanden. Es kann jedoch wiederum nicht geklärt werden, ob sie bereits bei der Aufnahme vorhanden oder im Klinikmilieu erworben wurden.

2. Das Eindringen fakultativ pathogener Keime kann bei veränderter Immunlage nicht verhindert werden.

Vor allem dieser Gesichtspunkt verdient Beachtung angesichts der Bedeutung, die der immunologische Schutz des

Darmtrakts für den Wirtsorganismus besitzt (s.o.). Beim immundefizienten Patienten ist der Ausgangspunkt septischer Krankheitsbilder sogar häufig im Colon oder Rectum zu suchen (93, 107, 108, 112). Als Eintrittspforten kommen dabei vor allem die durch Cytostatika, leukämische Infiltrate oder Pilzinfektionen gesetzten Gewebsläsionen in Frage (108). Ausgelöst werden die schweren Erkrankungen durch endogenen oder exogen erworbene Keime (107, 112, 237). Gerade die Häufigkeit von *Ps.aeruginosa*- und Klebsielleninfektionen (93, 112) dürfte darauf zurückzuführen sein, daß diese Keimarten häufiger in der Darmflora des Patienten im Klinikmilieu auftreten, als beim Gesunden, besonders bei gleichzeitiger antibakterieller Therapie (105, 116, 239, 240, 241). Auch die Darmflora des immundefizienten Patienten sollte daher ständig überwacht und das Resistenzverhalten der Mikroorganismen geprüft werden (50, 107, 112).

D. Korrelation zwischen Haut-, Rachen- und Stuhlflora

Aus unseren Untersuchungen läßt sich entnehmen, daß im allgemeinen keine artenbedingte Korrelation zwischen der Haut-, Rachen- und Stuhlflora besteht. Als Ursache sind die unterschiedlichen auf die Mikroökologie der Haut, des Rachens und Magen-Darmtrakts einwirkenden exogenen und individuellen Faktoren anzusehen. Dauerhaft ansiedeln können sich daher nur die für die jeweiligen mikroökologischen Verhältnisse bestadaptierten Keimarten. Je mehr sich diese Voraussetzungen gleichen und je größer die Anpassungsfähigkeit der Mikroorganismen ist, um so eher kann sich eine artenbedingte Korrelation einstellen. Beispielsweise gehören Enterokokken und *Candida albicans* zu den normalen Darmbewohnern, können aber auch beim Gesunden bis zu einem gewissen Prozentsatz in der Rachenflora vorhanden sein. Auf der Hautoberfläche werden Enterokokken aber im allgemeinen nur beim Kind isoliert, da diese noch einen höheren Feuchtigkeitsgehalt als beim Er-

wachsenen aufweist (s.o.). Nur bei einer weitgehenden Änderung des Mikroklimas und dem Versagen nahezu aller regulierender Parameter konnten wir hingegen *Candida albicans* auf gesunder Haut isolieren.

Für die Anpassungsfähigkeit verschiedener Keimarten spricht hingegen das Verhalten koagulasepositiver Staphylokokken. Sie können die Haut, den Rachen und Magen-Darmtrakt besiedeln.

Je mehr sich die mikroökologischen Bedingungen gleichen, um so wahrscheinlicher ist außerdem, daß auch in verschiedenen Arealen eine Änderung exogener oder individueller Faktoren gleichartige Veränderungen der Flora nach sich zieht. Beispielsweise können bei antibakterieller Therapie oder veränderter Immunlage auch im Rachen gramnegative Enterobakterien auftreten, und es ist anzunehmen, daß bei unseren kleinen Patienten sowohl im Rachen, als auch im Darm eine Neuansiedelung zunächst nicht vorhandener Mikroorganismen (Klebsiellen) eingetreten ist.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

Es wird berichtet, wie sich der Aufenthalt im Klinikmilieu bei drei verschiedenen Patientengruppen auf die aerobe Haut-, Rachen- und Stuhlflora auswirkt:

1. Kinder ohne Antibiotikatherapie
2. Kinder mit Antibiotikatherapie
3. Kinder mit Immundefizienz

58 Kinder wurden mehrfach in einwöchigem Abstand untersucht. 24 erhielten keine Antibiotika, 20 wurden antibakteriell behandelt, 14 waren primär, sekundär oder therapiebedingt immundefizient.

Das Untersuchungsmaterial umfaßte 186 Haut-, 186 Rachen- und 106 Stuhlproben. Statistische Testverfahren wurden bei der Haut- und Rachenflora auf den Vergleich zwischen den Gruppen angewandt.

Die qualitative und quantitative Differenzierung der Hautflora erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Isoliert wurden die für die kindliche H a u t f l o r a typischen Keime, d. h. zur Familie der Micrococcaceae zählende Mikrokokken und koagulasenegative Staphylokokken sowie sogenannte aerobe "Sarcinen", ferner Neisserien, Streptokokken, Enterokokken, Sporenbildner und unspezifische grampositive Keime. Auch koagulasepositive Staphylokokken wurden beobachtet.
2. Während des Klinikaufenthaltes blieb die K e i m d i c h t e bei der Kontrollgruppe und den antibakteriell behandelten Kindern nahezu unverändert und ging nur bei den immundefizienten Kindern zurück. Dies dürfte auf antibakterielle Therapie zurückzuführen sein.
3. Die individuelle Keimdichte unterlag einer erheblichen Streubreite.
4. Antibakteriell behandelte Kinder zeigten das geringste, immundefiziente Kinder das dichteste Keimwachstum.

5. Diese typische Hautflora (siehe 1.) wurde unter Antibiotikatherapie reduziert, war bei immundefizienten Patienten dagegen besonders ausgeprägt und durch das Auftreten opportunistisch pathogener Erreger, vor allem koagulasepositiver Staphylokokken gekennzeichnet.

6. Die Dauer des Klinikaufenthaltes wirkte sich auch auf die Zusammensetzung der Hautflora nicht wesentlich aus. Unter gleichzeitiger antibakterieller Therapie konnten deutlichere Verschiebungen im Keimspektrum dazu führen, daß koagulasepositive Staphylokokken sowie andere unspezifische Keimarten konstant angesiedelt wurden.

Bei einem Verbrennungspatienten konnten unter Antibiotika *Candida albicans* und *Ps.aeruginosa* beobachtet werden.

Daraus läßt sich folgern:

- a) Die Hautflora gesunder Kinder wird im Klinikmilieu weder quantitativ noch qualitativ wesentlich verändert. Sie trägt vermutlich dazu bei, die Ansiedelung pathogener Keime zu verhindern.
- b) Die antibakterielle Therapie führt zu verschiedenen Befunden:
 - ba) nur Reduktion der Hautflora
 - bb) bei Elimination empfindlicher Keime Wachstum resistenter Stämme
 - bc) Ansiedelung neuer Keimarten
- c) Bei der Hautflora immundefizienter Kinder konnten überschießendes Keimwachstum und Entgleisungen des Keimspektrums beobachtet werden, was mit cellulären Immunmechanismen in Verbindung gebracht wird. Bemerkenswert ist hierbei besonders das gehäufte Auftreten koagulasepositiver Staphylokokken bei einer Beeinträchtigung polymorphkerniger Leukozyten und Makrophagen.

Die bei einem Großteil der gleichen Kinder durchgeführte Untersuchung der Rachenflora ergab im wesentlichen:

1. Es bestehen Unterschiede zwischen der Rachenflora

"gesunder", antibakteriell behandelter und immundefizienter Kinder. Dies betrifft vor allem ein vermehrtes Wachstum von *Candida albicans* und das Auftreten gramnegativer Enterobakterien unter Antibiotikatherapie und bei veränderter Immunlage.

2. Während des stationären Aufenthaltes kam es in der Rachenflora "gesunder Kinder" zu Keimverschiebungen. Es wurde jedoch nur eine unbedeutende Kontamination mit gramnegativen Enterobakterien beobachtet. Bei den antibakteriell behandelten Kindern ging dagegen die Zahl der Befunde zurück, die primär nicht der Norm entsprachen. In deren Keimspektrum änderte sich hingegen wenig. Immundefiziente Kinder scheinen bei längerer Verweildauer im Klinikmilieu häufiger von gramnegativen Enterobakterien besiedelt zu werden.
3. Die Befunde mit gramnegativen Enterobakterien enthielten vor allem bei den immundefizienten Kindern mehr als eine Keimart, überwiegend Keime der Klebsiellagruppe. In den Proben der antibakteriell behandelten Kinder konnten besonders *E.coli* und erst nach längerer Therapie Klebsiellen beobachtet werden.
4. Allgemein zeichnete sich eine Zunahme von Klebsiella-species während des Klinikaufenthaltes ab.

Hieraus läßt sich folgern:

- a) Bei "gesunden" Kindern treten außer wohl unbedeutenden Verschiebungen im Keimspektrum keine wesentlichen Veränderungen der Rachenflora während des Klinikaufenthaltes auf.
- b) Oral und parenteral verabreichte Antibiotika können das mikrobiologische Gleichgewicht der Rachenflora erheblich beeinflussen und dadurch besonders das Wachstum von *Candida albicans* und das Ansiedeln primär vorhandener oder im Klinikmilieu erworbener gramnegativer Enterobakterien begünstigen.
- c) Eine veränderte Immunlage kann sich auf die Zusammensetzung

der Rachenflora auswirken und führt auch ohne antibakterielle Therapie zum Auftreten gramnegativer Enterobakterien.

Die wiederum bei einem Großteil der gleichen Kinder untersuchten Stuhlproben ergab:

1. In allen Proben wurden die für die aerobe Dickdarmflora typischen gramnegativen Keime, überwiegend E.coli isoliert.
2. Candida albicans und Klebsiellen wurden auch bei unbehandelten, häufiger aber bei antibakteriell behandelten und immundefizienten Kindern beobachtet. Außerdem zeichnete sich bei diesen Gruppen ein breiteres Keimspektrum verschiedener Keimarten und eine deutliche Reduktion der Enterokokken ab.
3. Nach zehntägigem Klinikaufenthalt wurden bei unbehandelten und antibakteriell behandelten Kindern häufiger Klebsiellen als bei der stationären Aufnahme gefunden.

Es ist somit anzunehmen:

- a) In Anbetracht der zahlreichen einwirkenden Faktoren darf die Darmflora unbehandelter Kinder als relativ stabil angesehen werden; sie dürfte daher beitragen, die Ansiedelung und Vermehrung pathogener Keime zu verhindern, wobei nichts über die standortgebundene Vermehrung von R-Faktoren gesagt werden kann.
- b) Durch Antibiotika kann die aerobe Darmflora beeinflusst werden.
- c) Die an 6 immundefizienten Kindern erhobenen Befunde sprechen dafür, daß bei Immundefizienz auch in der Darmflora andere mikrobiologische Verhältnisse vorliegen können.

Im Allgemeinen bestand keine artenbedingte Korrelation zwischen der Haut-, Rachen und Stuhlflora der drei untersuchten Gruppen. Dies ist auf zahlreiche Faktoren zurückzuführen.

LITERATUR:

- 1) Brachmann, Ph.S.: Surveillance of hospital associated infections. In "A study of bacteriologic patterns of hospital infections". Ann. Intern. Med. 66: 480 - 487, 1967 (p 480)
- 2) Fekety, F. R. : Nosocomial infections. Postgrad. Medicine 50: 115 - 119 (1971)
- 3) McNamara, M. J., Hill, M. C., Balows, Tucker, E. B.: A study of bacteriologic patterns of hospital infections. Ann. Intern. Med. 66: 480 - 487 (1967)
- 4) Barrett, F. F., Casey, J. I., Finland, M.: Infections and antibiotic use among patients at Boston City Hospital. New Engl. J. Med. 278: 5 - 9, 1968
- 5) Brachmann, Ph. S., Eickhoff, Th. C.: Proceedings of the international conference on nosocomial infections. In "Synergismus von Cefazolin und Tobramycin bei Klebsiella pneumoniae als Erreger nosocomialer Infektionen". Infection 3, Suppl. 1: 31 - 38, 1975 (p 31)
- 6) Gundermann, K. O.: Krankenhaushygiene und infektiöser Hospitalismus. Fortschritte der Medizin 88 Jg., Nr. 27: 1024 - 1028, 1970
- 7) Phillips, I., Spencer, G.: Pseudomonas aeruginosa cross-infection due to contaminated respiratory apparatus. Lancet 2: 1325 - 1326, 1965
- 8) Reinartz, J. A. Pierce, A. K., Mays, B. B., Sanford, J. P.: The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. J. clin. Invest. 44: 831 - 840, 1965
- 9) Gundermann, K. O., Simon, C.: Vergleichende bakteriologische Untersuchung auf einer Säuglings- und Kinderstation. Zeitschrift für Kinderheilkunde 103: 204 - 213, 1968
- 10) Skalova, R., Tambié, T., Ferluga, C., Batusic, M.: Could hospital infections be predicted ? Infection 1: 32 - 34, (1973)

- 11) Noble, W. C.: Distribution of the Micrococceae. Br. J. Derm. 81, Suppl 1: 27 - 32, 1969
- 12) Woodroffe, R. C. S., Shaw, D. A.: Natural control and ecology of microbial populations on skin and hair. In "The normal microbial flora of man." Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr. Academic Press, London-New York, 1974 p 13 - 34
- 13) Lidwell, O. M.: Aerial dispersal of microorganisms from the human respiratory tract. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr. Academic Press, London-New York, 1974 p 135 - 154
- 14) Noble, W. C., Davies, R. R.: Studies on the dispersal of Staphylococci. J. clin. Path. 18: 16 - 19, 1965
- 15) Gundermann, K. O.: Untersuchungen zur Lebensdauer von Bakterienstämmen in Staub und unter dem Einfluß unterschiedlicher Luftfeuchtigkeit. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 156: 422 - 429, 1972
- 16) Benbough, J. E.: Death mechanisms in airborne E. coli. J. gen. Microbiol. 47: 325 - 333, 1967
- 17) Marples, M. J.: The normal flora of the human skin. Br. J. Derm. 81 Suppl. 1: 2 - 13, 1969
- 18) Somerville, D. A.: The effect of age on the normal bacterial flora of the skin. Br. J. Derm. 81 Suppl. 1: 14 - 22, 1969
- 19) Somerville, D. A.: The normal flora in different age groups. Br. J. Derm. 81: 248 - 258, 1969
- 20) Wilson, G. S.: The normal flora of man. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr. Academic Press, London-New York, 1974 p 1 - 7
- 21) Marples, R. R.: Diphtheroids on normal human skin. Br. J. Derm. 81 Suppl. 1: 47 - 53, 1969
- 22) Marples, M. J.: The normal microbial flora of the skin. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr. Academic Press, London-New York, 1974 p 7

- 23) Selwyn, S., Chalmers, D.: Dispersal of bacteria from skin lesions: A hospital hazard. *Br. J. Derm.* 77: 349 - 356 (1965)
- 24) Williams, R. E. O.: Epidemiology of airborne staphylococcal infection. *Bact. Rev.* 30: 660 - 670, 1966
- 25) Seiple, D. W., Riemensnider, D. K., Schleyer, C. A. J.: Recovery of microorganisms shed by humans into a sterilized environment. *Appl. Microbiol.* 15: 1388 - 1392, 1967
- 26) Clayton, M., Noble, W. C.: Observations on the epidemiology of *Candida albicans*. *J. clin. Path.*: 19, 76 - 78, 1966
- 27) Williamson, P. W., Kligman, A. M.: A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J. invest. Derm.* 45: 498 - 503, 1965
- 28) Auletta, A. E., Kennedy, E. R.: Desoxyribonucleic acid base composition of some members of the *Micrococcaceae*. *J. Bact.* 92: 28 - 34, 1966
- 29) Bergey's manual of determinative bacteriology. Eds. Buchanan, R. E., Gibbons, E. N., Lowan, S. T., J. G. Holt, Lister, J., Murray, R. G. E., Niven, C. F., Ravin, A. W., Stanier, A. Y., Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1974 (p 479)
- 30) Hallmann, L., Burkhardt, F.: *Klinische Mikrobiologie*. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974 (p 65 bzw. 324)
- 31) Baird-Parker, A. C.: Subcommittee on taxonomy of Staphylococci and Micrococci. Minutes of first meeting. *Int. Bull. Bact. Nomencl. Taxon.* 15: 107 - 108, 1965
- 32) Montes, L. F., Wilborn, W. H.: Location of bacterial skin flora. *Br. J. Derm.* 81 Suppl. 1: 23 - 24, 1968
- 33) Ulrich, J. A.: Dynamics of bacterial skin populations.
 - a) In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York (p 30)
 - b) In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New

-York (p 18)

- c) In "The effect of age on the normal bacterial flora of the skin." Br. J. Derm. 81 Suppl. 1: 14 - 22, 1969 (p 16)
- 34) Stuttgart, L. W.: Release of bacteria from surgeons 'hands. Br. Med. J. 1: 591 (1961)
- 35) Selwyn, S. Ellis, H.: Skin bacteria and skin desinfection reconsidered. Br. Med. J. 1: 136 - 140, 1972
- 36) Marples, R. R.: Effects of soaps, germicides and disinfectants on the skin flora. In "The normal microbial flora of man". F. A. Eds. Skinner and J. G. Carr. Academic Press, London-New York, 1974 p 35 - 46
- 37) Evans, C. A., Smith, W. M., Johnstone, E. A., Giblett, E. R.: Bacterial flora of the normal human skin. J. invest. Derm. 15: 305 - 324, 1950
- 38) Noble, W. C.: Observations on the surface flora of the skin and the skin ph. Br. J. Derm. 80: 279 - 281, 1968
- 39) Strauss, J. S., Ebling, F. J.: Control and function of skin glands in mammals. In "The normal microbial flora of man". Eds, F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (p 21)
- 40) Pillot, J. Les processus contre les agents infectieux.
a) Les processus cellulaires (439 - 446)
b) Les facteurs humoraux (499 - 506)
La Revue de Medecine n^{os} 8 et 9 des 22 février et 1^{er} mars 1971
- 41) Bibel, D. C.; Le Brun, J. R.; Changes in cutaneous flora after wet occlusion. Canad. J. Microbiol. 21: 496 - 500, 1975
- 42) Dunan, W. C., McBride, M. E., Knox, J. M.: Bacterial flora. The role of environmental factors. J. Invest. Derm. 52: 479 - 484 (1969)
- 43) Ricketts, C. R., Squire, J. R., Topley, E.: Human skin lipids with particular reference to the self-sterilising

power of the skin. Clin. Sci. 10: 89 - 109, 1951

- 44) Anthony Hayward: Immunodeficiency. In "Immunology in medical practice." Ed. Taylor, G., W. B. Saunders Company London 1975, p 33 - 64
- 45) Freinkel, R. K.: The origin of free fatty acids in sebum. 1. the role of koagulase negative Staphylococci. J. invest. Derm. 50: 186 - 188, 1968
- 46) Marples, R. R., Kligman, E. M.: Ecological effects of oral antibiotics on the microflora of human skin. Arch. Derm. 103: 148 - 153, 1971
- 47) Atkinson, R., Kay, H. E. M., McElwain, T. J.: Fever in the neutropenic patient. Brit. Med. J. 3: 160 - 161, 1974
- 48) Pearson, H. A.: Diseases of blood. In "Textbook of Pediatrics" Eds. Vaughan, V. C., McKay, R. J., Nelson, W. E.: W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1975 (p 1144, 1164)
- 49) Lai A Fat, R. F. M., van Furth, R.: The role of skin and adjacent mucous membranes in host defense. J. infect. Path. 1: 61 - 70, 1974
- 50) Nauta, E. H., van Furth, R.: Infections in immunodepressed patients. Infection 3: 202 - 208, 1975
- 51) Smith, F. W., Bruch, M.: Reduction of microbiological shedding in clean rooms. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 10)
- 52) Baird-Parker, A. C.: The classification of Staphylococci and Micrococci from world-wide sources. J. gen. Microbiol. 38: 363 - 387, 1965
- 53) Rothman, S.: Physiology and biochemistry of the skin. In "The effect of age on the normal bacterial flora of the skin" Br. J. Derm. 81, Suppl. 1: 14 - 22, 1969 (p 14)
- 54) Reibel, C., Grosshans, E., Minck, R., Basset, A.: Bactériologie de la peau saine. In "The normal flora of human skin" Br. J. Derm. 81, Suppl. 1: 2 - 13, 1969 (p 3)

- 55) Burtenshaw, J. M. L.: The mechanism of self disinfection of the human skin and its appendages. *J. Hyg. Camb.* 42: 184 - 199, 1942
- 56) Lowbury, E. J. L.: Gramnegative bacilli on the skin. *Br. J. Derm.* 81, Suppl. 1: 55 - 61, 1969
- 57) Lowbury, E. J. L., Fox, J.: The influence of atmospheric drying on the survival of wound flora. *J. Hyg. Camb.* 51: 203 - 214, 1953
- 58) Pettit, F., Lowbury, E. J. L.: Survival of wound pathogens under different environmental conditions. *J. Hyg. Camb.* 66: 393 - 405, 1968
- 59) Donald, W. D.: Midea and Herellea infections. *Pediatrics* 37: 756 - 760, 1966
- 60) Christie, R. W.: Bacterial variations in the nasopharynx and skin of isolated arctic scientists. *New Engl. J. Med.* 58: 531 - 533, 1958
- 61) Williams, R. E. O.: Staphylococcus aureus on the skin. *Br. J. Derm.* 81, Suppl. 1: 33 - 36, 1969
- 62) Uthida-Tanaka, A. M.: Carriage of Staphylococcus aureus in the nose and on the skin of patients without pyogenic dermatoses. *Dermatologica* 146: 65 - 85, 1973
- 63) Noble, W. C., Valkenburg, H. A., Wolters, C. H. L.: Carriage of Staphylococcus aureus in random samples of a normal population. *J. Hyg. Camb.* 65: 567 - 573, 1967
- 64) Shinefield, H. R., Wilsey, J. P. Ribble, J. C., Boris, M., Eichenwald, H. F., Dittmar, C. I.: Interactions of staphylococcal colonization. *Amer J. Dis. Child* 111: 11 - 20, 1966
- 65) Wickmann, K.: Influence of antibiotic treatment on the bacterial flora of severe burns. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 21 (Jahrgang), Nr. 3, 322 - 325, 1971
- 66) Lacey, R. W.: Antibacterial action of human skin. In vivo effect of acetone, alcohol and soap on behaviour of Staphylococcus aureus. *Br. J. exp. Path.* 49: 209 - 215, 1968

- 67) Marples, R. R.: The effect of hydration on the bacterial flora of the skin. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 43)
- 68) Blank, H. J.: Survival of bacteria on the skin. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 18)
- 69) Marples, M. J.: Some observations on the ecology of *Candida albicans*. In "The normal flora of human skin". Br. J. Derm., 81, Suppl. 1: 2 - 3, 1969 (p 7)
- 70) Marples, M. J. and Sommerville, D. A.: The oral and cutaneous distribution of *Candida albicans* and other yeasts in Rarotonga, Cook Islands. In "The normal flora of the human skin". Br. J. Derm. 81, Suppl 1: 2 - 13, 1969 (p 3)
- 71) Whittle, C. H. Gresham, G. A.: *Candida* in Keratin of nail folds. In "The normal flora in different age groups". Br. J. Derm. 81: 248 - 258, 1969 (p 256)
- 72) Burnett, A. K., Easton, D. C., Cordon, A. M., Rowan, R. M.: *Neisseria catarrhalis* septikemia in acute lymphoblastic leukemia. Scot. med. J. 20: 37 - 38, 1975
- 73) Jakob, F., Lwoff, A., Simonovitch, A., Wollmann, E. L.: Définition de quelques termes relatifs à la lysogénie Annls. Inst. Pasteur, Paris 84: 222 (1953)
- 74) Cornill, A. V., Babes, V.: (1885) In "Die antibakterielle Aktivität eines Stammes von *Staph. epidermidis*". Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A, 225: 459 - 465, 1973 (p 460)
- 75) Dujardin-Beaumetz, E.: (1935) In " Die antibakterielle Aktivität eines Stammes von *Staph. epidermidis*". Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A, 225: 459 - 465, 1973 (p 460)
- 76) Eichenwald, H. F., Shinefield, H. R., Boris, M., Ribble, I. C.: Bacterial interference and staphylococcal colonization in infants and adults. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 28)

- 77) Ivánovics, G.: Bacteriocins and bacteriocins-like substances. *Bact. Rev.* 26: 108 - 117, 1962
- 78) Schlegel, R., Slade, H. D.: Bacteriocin production by transformable group H Streptococci. *J. Bact.* 112: 824 - 829 1972
- 79) Nomura, M.: Colicins and related bacteriocins. *Ann. Rev. Microbiol* 21: 257 - 281, 1967
- 80) Jetten, A. M., Vogels, G. D.: Mode of action of a Staphylococcus epidermidis bacteriocin. In "The normal microbial flora man" Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 27)
- 81) Jennings, M. A., Sharp, A. E.: Antibacterial activity of the Staphylococcus. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London -New York, 1974 (p 26)
- 82) Hsu C. Y., Wisemann, G. M.: Purification of epidermidins, new antibiotics from Staphylococci. *Can. J. Microbiol.* 17: 1223 - 1226 (1971)
- 83) Jetten, A. M., Vogels, G. D., de Windt, F.: Production and purification of a staphylococcus epidermidis bacteriocin. *J. Bact.* 112: 235 - 240 (1972)
- 84) Gagliano, V. J., Hinsdill, R. D.: Charakterization of a Staphylococcus aureus bacteriocin. *J. Bact.* 104: 117 - 125, 1970
- 85) Hsu, C. Y., Wisemann, G. M.: Antibacterial substances from Staphylococci. *Can. J. Microbiol.* 13: 947 - 955, 1967
- 86) Murray, R. G. E., Loeb, L. J.: Antibiotics produced by Micrococci and Streptococci that show selective inhibition within the genus Streptococcus. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (p 26)
- 87) Richmond, M. H.: Some environmental consequences of the use of antibiotics. *J. appl. Bact.* 35: 155 - 176, 1972

- 88) Richmond, M. H.: Extrachromosomal elements and the spread of antibiotic resistance in bacteria. In "Some environmental consequences of the use of antibiotics". J. appl. Bact. 35: 155 - 176, 1972 (p 159)
- 89) Lacey, R. W.: Transfer of Tetracycline-resistance between strains of *Staphylococcus aureus* in mixed cultures. J. gen. Microbiol. 69: 229 - 237, 1971
- 90) Office of Health Report. (1963) In "Some environmental consequences of the use of antibiotics." j. appl. Bact. 35: 155 - 176, 1972 (p 155)
- 91) Kligman, A. M.: The bacteriology of normal skin. In "The normal flora of the human skin". Br. J. Derm. 81, Suppl. 1: 2 - 13, 1969 (p 2)
- 92) Barrow, G. J.: Microbial antagonism by *Staphylococcus aureus*. J. gen. Microbiol. 31: 471 - 481, 1963
- 93) Bodey, G. P., Nies, B.A., Freireich, E. J.: Multiple organism septicemia in acute leukemia. Arch. Intern. Med. 116: 266 - 272, 1965
- 94) Myerowitz, R. L., Medeiros, A. A., O'Brien, Th. F.: Recent experiences with bacilleemia due to gramnegative organisms. J. Inf. Dis. 124: 239 - 245 (1971)
- 95) Colonization of Spitz-Holter valves by *Staphylococci*. Five cases treated with Methicillin. Br. med. J. i, 860 - 862, 1961
- 96) Uwaydah, M. M., Weinberg, A. N. : Bacterial endocarditis, a changing pattern. New Engl. J. Med. 273: 1231-1235, 1965
- 97) Holt, R.: Coagulase-negative *Staphylococci* as opportunist pathogens. Arzneimittel.-Forsch. (Drug Res.) Jahrgang 21, Nr. 3, 325 - 326 (1971)
- 98) Dalton, H. P., Allison, M. J.: Etiology of bacteremia. Appl. Microbiol. 15: 808 - 814, 1967
- 99) Roberts, A. P.: Micrococccaceae from the urinary tract in pregnancy. J. clin. Path. 20: 631 - 632, 1967

- 100) Smith, R. F., Bettge, L. C., Dayton, S. L., Jorgensen, J. H.: Charakterization of *Staphylococcus aureus* in a pediatric burn unit. *Appl. Microbiol.* 25: 15 - 20, 1973
- 101) Miller, M. E.: Natural defense mechanisms: Development and characterization of innate immunity. In "Immunologic disorders in infants and children". Eds. Stiehm, E. R., Fulginti, V. A., W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1973 (p 127 - 139)
- 102) Thomsen, M.: The burns unit in Copenhagen. In "Characterization of *Staphylococcus aureus* in a pediatric burn unit". *Appl. Microbiol.* 25: 15 - 20, 1973 (p 18)
- 103) Berger, U., Müller, H. E.: Spritzenabszess durch *Neisseria perflava*. *Infektion* 1: 234 - 235, 1973
- 104) Liljedahl, S. O., Malmberg, A. S., Nyström, B., Sjöberg, L.: Spread of *Pseudomonas* in a burns unit. *J. Med. Microbiol.* 5: 373 - 481, 1972
- 105) Pollack, M., Nieman, R. E., Reinhardt, J. A., Charache, P., Jett, M. P., Hardy, P. H., Jr.: Factors influencing colonisation and antibiotic resistance patterns of gram-negative bacteria in hospital patients. *Lancet*, 30: 668 - 671, 1972
- 106) Wilson, J. W.: Diskussion of the biology of experimental human moniliasis. *Archs. Derm.* 85: 254, 1962
- 107) Solberg, C. O., Menwissen, J. H., Needham, R. N., Good, R. A., Matsen, J. M.; Infectious complications in bone marrow transplant patients. *Brit. med. J.*, 1: 18 - 23, 1971
- 108) Viola, M. V.; Acute leukemia and infection. *Jama* 201: 103 - 106, 1967
- 109) Frei, E. III, Levin, R. H., Bodey, G.P. et al.: The nature and control of infections in patients with acute leukemia. *Cancer Res.* 25: 1511 - 1515 (1965)
- 110) Levine, A. S. Siegel, S. E., Schreiber, A. D., Hauser, J., Preisler, H., Goldstein, J. M., Seidler, F., Simon, R.,

- Perry, S., Bennett, J. E., Henderson, E. S.: Protected environments and prophylactic antibiotics. *New Engl. J. Med.* 288: 477 - 483 (1973)
- 111) Cree, J. C.; Toxic marrow failure after treatment of carcinoma with cytotoxic drugs. *Brit. med. J.* 2: 1499 - 1500, 1960
- 112) Schimpff, S. C., Young, V. M., Green, W. H., Vermeulen, G. D., Moody, M. R., Wiernik, P. H.: Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia, *Ann. Int. Med.* 77: 706 - 714, 1972
- 113) Rifkind, D., Marchioro, Th., L., Waddell, W. R., Starzl, Th. E.: Infectious diseases associated with renal homotransplantation. *J. Amer. med. Ass.* 189: 397 - 407, 1964
- 114) Dale, D. C., Fauci, A. S., Wolff, S. M.: Alternate day prednisone: Leukocyte kinetics and susceptibility to infections. *New Engl. J. Med.* 291: 1154 - 1158, 1974
- 115) Miller, D. G.: Immunological disturbance in Lymphoma and Leukemia. In "Immunological diseases. Ed. Samter, M., Little, Brown and Company, 1971 (I) 548 - 580 (p 556)
- 116) Prophylactic antibiotics. Leading article. *Lancet* II: 1231, 1970
- 117) O'Loughlin, J. M.: Infections in the immunosuppressed patient. *Med. Clin. North Amer.* 59: 495 - 501, 1975
- 118) Hardie, J. M., Bowden, G. U.: The normal microbial flora of the mouth. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 p 47 - 83
- 119) Socransky, S. S., Manganiello, S. D.: The oral microbiota of man from birth to senility. *J. Periodont.* 42: 485 - 492, 1971
- 120) Geddes, D. A. M., Jenkins, G. N.: Intrinsic and extrinsic factors influencing the flora of the mouth. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G.

- Carr, Academic Press, London - New York, 1974, p 85 - 100
- 121) Gibbons, R. J., Spinell, D. M.: Salivary induced aggregation of plaque bacteria. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (p 64)
 - 122) Brawley, R.E.: Studies on the pH of normal resting saliva. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (p 90)
 - 123) Drucker, D. B.: Optimum pH values for growth of various plaque Streptococci, in vitro. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York 1974 (p 90)
 - 124) Stephan, R. M.: Changes in hydrogenion concentration on tooth surfaces and in carious lesions In "The normal microbial flora of man" Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (P 91)
 - 125) Bowen, W. H.: Effects of foods on oral bacterial populations. J. Dent. Res. 49: 1276 - 1281, 1970
 - 126) Schreiner, A., Digranes, A. Myking, O., Solberg, C. O.: Wert der transtrachealen Aspiration bei bronchopulmonalen Infektionen im Erwachsenenalter. Infection 1: 137 - 143, 1973
 - 127) Johanson, W. G., Pierce, A. K., Sanford, J. P.: Changing pharyngeal flora of hospitalized patients. New. Engl. J. Med. 281: 1137 - 1140, 1969
 - 128) Meyers, C. E., James, H. A., Zippin, C.: The recovery of aerosolized bacteria from humans. I. Effects of varying exposure, sampling times and subject variability. Archs. Environ. Health, Chicago 2: 384 - 390, 1961
 - 129) Wright, D. E.: The source and rate of entry of leukocytes in the human mouth. Archs. oral Biol. 9: 321 - 329, 1964
 - 130) Seeling, M. S.: The role of antibiotics in the pathogenesis of Candida infections. Am. J. Med. 40: 887 - 909, 1966

- 131) Davies, R. M.: Control of oral flora by Hibitane and other antibacterial agents. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 p 101 - 110
- 132) Sprunt, K., Redmann, W.: Evidence suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maintaining balance of normal flora. *Ann. Intern. Med.* 68: 579 - 589, 1968
- 133) Handelsman, S. L., Hawes, R. R.: The effect of longterm systemic antibiotic administration on the number of salivary organisms. *Archs. oral. Biol.* 10: 353 - 360, 1965
- 134) Bender, J. B., Pressman, R. S., Tasham, S. C.: Studies on excretion in human saliva. I. Penicillin and Streptomycin. In "The effect of longterm systemic antibiotic administration on the number of salivary organisms. *Archs. oral. Biol.* 10: 353 - 360, 1965 (p 358)
- 135) Lind, H. E., Zander, H. A.: Penicillin resistance of Streptococci and Staphylococci in a Penicillin dentifrice study. *J. dent. Res.* 30: 112 - 115, 1951
- 136) Schmitt, J. A.: Epidemiological investigations of oral *Candida albicans*. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (p 73)
- 137) Freis, A.: Das Auftreten systemischer Candidamykosen in Zusammenhang mit Grungkrankheiten und Vorbehandlung. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) Jahrgang 21 Nr. 3: 320 - 322, 1971*
- 138) Lehner, T.: Classification and clinico-pathological features of *Candida* infections in the mouth. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974 (p 73)
- 139) Winner, H. J.: The transition from commensalism to parasitism. *Br. J. Derm.* 81: Suppl. 1: 62 - 68, 1969
- 140) McGovern, J. J., et al.: The effect of Aureomycin and

Chloramphenicol an the fungal and bacterial flora of children. New Engl. J. Med. 248: 397 - 404, 1953

- 141) Sharp, J. L.; The growth of *Candida albicans* during antibiotic treatment. In "The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections". Am. J. Med. 40: 887 - 909, 1966 (p 890)
- 142) Beckmann, A. J. Navarro, J. E.: Pneumonia complicating oral thrush treated with Mycostatin, a new antifungal antibiotic. J. Pediat. 46: 587 - 591, 1955
- 143) Debré, R., Mozziconacci, P., Drouhet, E., Drouhet, V., Hoppeler, A.: Les infections à *Candida* chez le nourrisson. In "The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections. Am. J. Med. 40: 887 - 909, 1966 (p 905)
- 144) Seelinger, H. P. R, Schröter, G.: Sproßpilzsepsis bei Patienten. Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. A.: 225: 364 - 373, 1974
- 145) Garrahan, J. P. et al.: Accion de los antibioticos y quimioterapias sobre la incidencia del genero *Candida* en el tracto gastrointestinal. In "The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections". Am. J. Med. 40: 887 - 909, 1966 (p 890)
- 146) Johanson, W. G., Pierce, A. K., Sanford, J. P., Thomas, G. D.: Nosocomial respiratory infections with gramnegative bacilli. Ann. Int. Med. 77: 701 - 706, 1972
- 147) Sanford, J. P., Pierce, A. K.: Current infectious problems - respiratory. In "Nosocomial respiratory infections with gramnegative bacilli". Ann. Int. Med. 77: 701 - 706, 1972
- 148) Keitel, H. G., Hanoniam, H. J., Trug, R., Prince, L. N., Randall, E.: Meningitis in the newborn infant. J. pediat. 61: 39 - 43, 1962
- 149) Matoth, Y.: Phagocytic and ameboid activities of the leukocytes in the newborn infant. Pediatrics 9: 748 - 755, 1952

- 150) Miller, M. E.: Phagozytosis in the newborn infant.: Humoral and cellular factors. J. Pediat. 74: 255 - 259, 1969
- 151) Miller, M. E.: Chemotactic function in the human neonate. Humoral and cellular aspects. Pediat. Res. 5: 487 - 492, 1971
- 152) Fireman, P., Zuchowski, D. A., Taylor, P. M.: Development of human complement system. J. Immun. 103: 25 - 31, 1969
- 153) Propp, R. R., Alper, C. A.: C 3 synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage. In "Immunologic disorders in infants and children." Eds. Stiehm, E. R., Fulginti, V. A. W. B. Saunders Company, 1973, Philadelphia, London, Toronto (p 131)
- 154) Koch, F., Schultze, H. E., Schwick, G.: Komplementfaktoren und Properdin beim gesunden Säugling im ersten Lebensjahr. Klin Wschr. 36: 17 - 20, 1958
- 155) Dossett, H. J., Williams, C. R., Jr., Quie, P. G.: Studies on interaction of bacteria, serum factors and polymorphonuclear leukocytes in mothers and newborns. Pediatrics. 44: 49 - 57, 1969
- 156) Tympner, K. U., Neuhaus, F.: Immunmangel bei Kindern. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Berlin, Wien, 1976 (S. 24)
- 157) Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S., Freireich, E. J.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann. Int. Med. 64: 328 - 339, 1966
- 158) Forman, L. M., Stiehm, E. R.: Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low-birth-weight infants. New Engl. J. Med. 281: 926 - 931, 1969
- 159) Kneeland, Y., Jr., Price, K. M.: Antibiotics and terminal pneumonia: A postmortem microbiological study. Amer. J. Med. 29: 967 - 979, 1960
- 160) Knapp, B. E., Kent, T. H.: Postmortem lung cultures. In "Changing pharyngeal flora of hospitalized patients".

New Engl. J. Med. 281: 1137 - 1140, 1969 (p 1139)

- 161) Mazumdar, P. K., Marks, M. J.: Candida albicans infections in hospitalized children. Clin. Ped. 14: 123 - 128, 1975
- 162) Folb, P. J., Trounce, J. R.: Immunological aspects of Candida infections complicating steroid and immunosuppressive drug therapy. Lancet 1112 - 1114, 1970
- 163) Khalifa, A. S., Take, H., Cejka, J., Zuelzer, W. W.: Immunoglobulins in acute leukemia in children. J. of Ped. 85: 788 - 791, 1974
- 164) Levitan, A. A., Seymour, P.: Infections complications of chemotherapy in a protected environment. New Engl. J. Med. 276: 881 - 886, 1967
- 165) Mössner, G., Quarz, W.: Grundlagen für die Therapie bakterieller bronchopulmonaler Erkrankungen. Infection 1: 3 - 11, 1973
- 166) Hoffmann, K.: Untersuchungen über die Zusammensetzung der Stuhlflora während eines langdauernden Ernährungsversuches mit kohlenhydratreicher, mit fettreicher und mit eiweißreicher Kost. Zbl. Bakt. Parasit. kde Abt. I. Orig. 192: 500 - 507, 1963
- 167) Sutter, V. L., Finegold, S. M.: The effect of antimicrobial agents on human faecal flora. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner, J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974, 229 - 240
- 168) Donaldson, R. M.: Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function. New Engl. J. Med. 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964
- 169) Kaiser, M. H., Cohen, R., Arteaga, J., Yawn, E., Mayoral, L., Hoffert, W. R., Frazier, D.: Normal viral and bacterial flora of the human small and large intestine: New Engl. J. Med. 274: 500 - 505, 1966
- 170) Gorbach, S. L.: Progress in Gastroenterology. Intestinal microflora. Gastroenterology 60: 1110 - 1125, 1971

- 171) Guggenbichler, J. P., Stickler, G. B.: Alte und neue Erkenntnisse zu den Durchfallerkrankungen im Kindesalter. I. Ätiologie und Pathophysiologie. *Infection* 3: 127 - 142, 1975. Sonderdruck: S 1 - 15
- 172) Floch, M. H., Gershengoren, W., Freedmann, L. R.: Methods for the quantitative study of the aerobic and anaerobic intestinal flora of man. In "Progress in Gastroenterology. Intestinal Microflora." *Gastroenterology* 60: 1110 - 1125, 1971 (p 1110)
- 173) Guggenbichler, J. P. Stickler, G. B.: Alte und neue Erkenntnisse zu den Durchfallerkrankungen im Kindesalter. II. Klinik und Therapie. *Infection* 3: 189 - 201, 1975. Sonderdruck S. 3 - 15
- 174) Anderson, C. M., Challacombe, D. N., Richardson, J. M.: The bacterial flora of the upper gastrointestinal tract in children both in health and disease. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York p 197 - 203, 1974
- 175) Mitsuoka, T., Hayakawa, K.: Die Fäkalflora bei Menschen. Mitteilung: Die Zusammensetzung der verschiedenen Altersgruppen. *Zbl. Bakt. Hyg. 1. Abt. Orig. A.* 223: 333 - 342, 1972
- 176) Rosebury, T.: Microorganisms indigenous to man. In "Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function". *New Engl. J. Med.*: 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056 (p 939)
- 177) Gorbach, S. L.: Population control in the small bowel. *Gut* 8: 530 - 532, 1967
- 178) Nelson, D. P., Mata, L. J.: Bacterial flora associated with the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 58: 56 - 61, 1970
- 179) Dixon, J. M. S.: The fate of bacteria in the small intestine. *J. Path. Bact.* 79: 131 - 140, 1960
- 180) Meynell, G. G.: Antibacterial mechanisms of the mouse

- gut. II. The role of Eh and volatile fatty acids in the normal gut. Brit. J. Exp. Path. 44: 209 - 219, 1963
- 181) Hentges, D. J.: Inhibition of *Shigella flexneri* by the normal intestinal flora. II. Mechanism of inhibition by coliform organisms J. Bact. 97: 513 - 517, 1969
- 182) Drasar, B. S.: Geographical variation in the intestinal flora. "In the normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London - New York, 1974, p 186 - 196
- 183) Parkin, D. M., McClelland, D. B., OMoore, R. R., Percy-Robb, I. W.; Grant, I. W. B. Shearman, J. C.; Intestinal flora and bile salt studies in hypogammaglobulinaemia. Gut, 13: 182 - 188, 1972
- 184) Deo, M. G., Sood, S. K., Ramlingaswami, V.: Experimental protein deficiency. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 194)
- 185) Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E., Gordon, J. E.: Interactions of nutrition and infection (Geneva-WHO). In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 194)
- 186) Hill, M. J., Crowther, J. S.; Drasar, B. S., Hawksworth, G., Aries, V, Williams, R. E. O.: Bacteria and the aetiology of cancer in the large bowel. Lancet 1: 95 - 101, 1971
- 187) Drasar, B. S., Hill, M. J.: Intestinal bacteria and cancer. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 191)
- 188) Lindenbaum, J.: Small intestine dysfunction in Pakistanis and Americans resident in Pakistan. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 194)
- 189) Lindenbaum, J., Gerson, C. D., Kent, T. H.: Recovery of small intestinal structure and function after residence

- in the tropics. I. Studies in peace corps volunteers, *Ann. Int. Med.* 74: 218 - 222, 1971
- 190) Gerson, C. D., Kent, T. H. Saha, J. R., Siggidi, N., Lindenbaum, J.: Recovery of small intestinal structure and function after residence in the tropics. II. Studies on Indians and Pakistanis. Living in New York City. *Ann. Int. Med.* 75: 41 - 48, 1971
- 191) Seeliger, H., Werner, H.: Recherches qualitatives sur la flore intestinale de l'homme. In *The normal microbial flora of man*. Edds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 (p 188)
- 192) Bernhardt, H.: Untersuchungen zur Hefepilzbesiedelung des Menschen. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A* 223: 244 - 254, 1973
- 193) Lincoln, K., Lidin-Janson, G., Winberg, J.: Resistant urinary infection resulting from changes in resistance pattern of faecal flora induced by Sulphonamide and hospital environment. *Brit. Med. J.* 3: 305 - 309, 1970
- 194) Gaya, H., Admitt, P. J., Turner, P.: Changes in gut flora after Cephalixin treatment. *Brit. Med. J.* 3: 624 - 625, 1970
- 195) O'Brien, T. F., Kent, R. L., Medeiros, A. A.: Computer surveillance of shifts in the gross patient flora during hospitalization. *J. inf. Dis.* 131: 88 - 96, 1975
- 196) Cregan, J. Hayward, N. J.: Bacterial content of healthy human small intestine. In "Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function". *New. Engl. J. Med.*: 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 939)
- 197) Marget, W.: Die Krankenhaus-Staphylokokken. Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde. Heft 43 (1961). Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. (S. 4 bzw. 37)
- 198) Müller, H., Puppel, H., Dajani, H., Mannheim, W., Ahn, U. V.: Fäkale Trägerrate und Enterotoxinbildungsvermögen von *Staphylococcus aureus* beim Menschen. *Zbl. Bakt. Hyg. I.*

Abt. Orig. A 223: 180 - 196, 1973

- 199) Smythe, P. M.: Changes in intestinal bacterial flora and role of infection in kwashiorkor. *Lancet* 2: 724 - 727, 1958
- 200) Wheeler, D. M., Hirsch, A., Mattrick, A. T. R.: Possible identity of "Lactobacillin with hydrogen peroxide produced by Lactobacilli". In *Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function*. *New Engl. J. Med.* 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 943)
- 201) Paine, T. F., Jr.: Inhibitory actions of bacteria in *Candida* growth. In *"Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function"* *New Engl. J. Med.* 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 953)
- 202) Fredericq, P.: Colicines (*Ann. Rev. Microbio.*). In *"Normal bacterial populations and their relation to intestinal function"*. *New Engl. J. Med.* 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 943)
- 203) Holloway, B. W.: Grouping *Pseudomonas aeruginosa* by lysogenicity and pyocinogenicity. *J. Path & Bact.* 80: 448 - 449, 1960
- 204) Percy-Robb, J. W., Collee, J. G.: Bile acids; A pH-dependent antibacterial system in the gut. *Brit. Med. J.* 3: 813 - 815, 1972
- 205) Sears, J. H., Brownlee, I., Uchiyama, J. K.: Persistence of individual strains of *E. coli* in the intestinal tract of man. *J. Bact.* 59: 293 - 301, 1950
- 206) Sears, H. J., Brownlee, I.: Further observations on the persistence of individual strains in the intestinal tract of man. *J. Bact.* 63: 47 - 57, 1952
- 207) Sears, H. J., Jones, H., Saloun, R. et al.: Persistence of individual strains of *E. coli* in man and dog under varying conditions. *J. Bact.* 71: 370 - 372, 1956

- 208) Meynell, G. G., Subaiah, T. V.: Antibacterial mechanisms of the mouse gut. I. Kinetics of infection by *Salmonella typhimurium* in normal and Streptomycin treated mice. Studied with abortive transductants. Brit. J. Exp. Path. 44: 197 - 208, 1963
- 209) Bohnhoff, M., Miller, C. P., Martin, W. R.: Resistance of mice's intestinal tract to experimental *Salmonella* infection. In "Progress in Gastroenterology. Intestinal Microflora". Gastroenterology 60: 1110 - 1125, 1971 (p 1113)
- 210) Falcao, D. P., Mendonca, C. P., Scarsolo, A. et al.: Nursery putbreak of severe diarrhea due to multiple strains of *Ps.aeruginosa*. In "Alte und neue Erkenntnisse zu den Durchfallerkrankungen im Kindesalter". (I.) Infection 3: 127 - 142, 1975. Sonderdruck 1 - 15 (S. 11)
- 211) Walker, W. A., Hong, R.: Immunology of the gastrointestinal tract.: Part I. J. of Ped. 83: 517 - 530, 1973
- 212) Walker, W. A., Hong, R.: Immunology of the gastrointestinal tract.: Part II. J. of Ped. 83: 711 - 720, 1973
- 213) Tomasi, T. B., Jr., Tan, E. M., Solomon, A. et al.: Characteristics of an immune system common to certain external excretions. In "Immunology of the gastrointestinal tract": Part I. J. of Ped. 83: 517 - 530, 1973 (p 517)
- 214) Hanson, L. A.: Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum. In "Immunology of the gastrointestinal tract": Part I. J. of Ped. 83: 517 - 530, 1973 (p 517)
- 215) Heremans, L. F.: Immunoglobulin formation and function in different tissues. In "Immunology of the gastrointestinal tract". Part I. J. of Ped. 517 - 530, 1973 (p 517)
- 216) Chodirker, W. B., Tomasi, T. B.: Gamma Globulins: Quantitative relationships in human serum and non-vaskular fluids. In "Immunology of the gastrointestinal tract". Part I. J. of Ped. 83: 517 - 530, 1973 (p 517)

- 217) Tomasi, T. B., Czerwinski, D. S.: The secretory Ig-A System. In "Alte und neue Erkenntnisse zu den Durchfallerkrankungen im Kindesalter. (II) Infection 3: 189 - 201, 1975 (Sonderdruck 3 - 15 S. 4)
- 218) Crabbé, P. A., Heremans, J. F.: The distribution of immunoglobulincontaining cells along the human gastrointestinal tract. Gastroenterology 51: 305 - 316, 1966
- 219) Gordon, H. A.: Germ free animal: its use in study of "physiologic" effects of normal microbial flora on animal host. In "Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function". New Engl. J. Med. 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 996)
- 220) Coates, M. E., Davies, M. K., Kon, S. K.: Effects of antibiotics on the intestine of chick. In "Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function". New Engl. J. Med. 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 996)
- 221) Sprinz, H.: Morphological response of intestinal mucosa to enteric-bacteria and its implication for Sprue and Asiatic Cholera. In "Normal bacterial populations in the intestine and their relation to intestinal function". New Engl. J. Med. 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056 1964 (p 996)
- 222) Cordon, H. A., Bruckner-Kardoss, E.: Effect of normal microbial flora on intestinal surface area. In "Normal bacterial populations and their role to intestinal function". New Engl. J. Med. 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 996)
- 223) Burton, G., Hirsch, D. C., Blendon, D. C., Zeigler, J. L.: The effects of Tetracycline on the establishment of E. coli of animal origin and in vivo transfer of antibiotic resistance in the intestinal tract of man. In "The normal microbial flora of man". Eds. F. A. Skinner and J. G. Carr, Academic Press, London-New York, 1974 p 241 - 253
- 224) Marshall, E. K., jun., Bratton, A. C., White, H. J.

- Litchfield, J. T., jun.: In "Resistant urinary infection resulting from changes in resistance patterns of faecal flora induced by Sulphonamide and Hospital environment." Brit. Med. J. 3: 305 - 309, 1970 (p 308)
- 225) Poth, E. J., Knotts, F. L. In "Resistant urinary infection resulting from changes in resistance pattern of faecal flora induced by Sulphonamide and Hospital environment!" Brit. Med. J. 3: 305 - 309, 1970 (p 308)
- 226) Kirby, W. M. M., Rantz, L. A.: In "Resistant urinary infection resulting from changes in resistance pattern of faecal flora induced by Sulphonamide and Hospital environment". Brit. Med. J. 3: 305 - 309, 1970 (p 308)
- 227) Gant, K. O., Ransone, B., McCoy, E., Elvehjem, C. A.: In "Resistant urinary infection resulting from changes in resistance pattern of faecal flora induced by Sulphonamide and Hospital environment". Brit. Med. J. 3: 305 - 309, 1970 (p 308)
- 228) Knothe, H., Lembke, U.: Der Einfluß von Ampicillin und Pivampicillin auf die Darmflora des Menschen. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A 223: 324 - 332, 1973
- 229) Dearing, W. H.: Current status of preparation of intestine for operation: Critical appraisal. In "Normal bacterial populations and their relation intestinal function." New Engl. J. Med. 270: 938 - 945, 994 - 1000, 1053 - 1056, 1964 (p 944)
- 230) Knothe, H., Wiedemann, B.: Die Wirkung von Ampicillin auf die Darmflora des gesunden Menschen. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig.-A: 197: 234 - 243, 1965
- 231) Lincoln, K., Lidin-Janson, G., Winberg, J.: Faecal and periurethral flora after oral administration of Sulphonamide, Nitrofurantoin and Nalidixic acid. Acta Paediat. Scand. 61: 642 - 647, 1972
- 232) Neu, C. H., Cherubin, C., Vogt, M., Huber, P., Glazer, S., Winter, H.: Antibiotic resistance of fecal E. coli. Am. J. Dis. Child. 126: 174 - 177, 1973

- 233) Dearing, W. H., Baggenstoss, A. H., Weed, L.: Studies on relationships of *Staphylococcus aureus* to pseudomembranous enteritis and to postantibiotic enteritis: *Gastroenterology*, 38: 441 - 451, 1960
- 234) Pettet, J. D., Baggenstoss, A. H., Dearing, W. H., Judd, E. S., Jr.: Postoperative pseudomembranous enterocolitis. *Surg. Gynec and Obstr.* 98: 546 - 552, 1954
- 235) Birnbaum, D., Laufer, A., Freund, M.: Pseudomembranous enterocolitis: clinicopathologic study. *Gastroenterology* 41: 345 - 352, 1961
- 236) Strohlein, J. R., Sedlack, R. E., Hoffman II H. N., Newcomer, A. D.: Clindamycin-associated colitis. In "Alte und neue Erkenntnisse zu den Durchfallerkrankungen im Kindesalter. II. Klinik und Therapie. *Infection* 3: 189 - 201, 1975, Sonderdruck S. 3 - 15 (S. 11)
- 237) Selden, R., Lee, S., Wang, W. E., Bennet, J. V., Eickhoff, Th. C.: Nosocomial *Klebsiella* infections.: Intestinal colonization as a reservoir. *Ann. Int. Med.* 74: 657 - 664, 1971
- 238) Donaldson, R. M.: Small bowel bacterial overgrowth. *Adv. intern. Med.* 16: 191 - 208, 1970
- 239) *Ps.aeruginosa*. Leading article. *Lancet* I: 1139 - 1140, 1966
- 240) Shooter, R. A., Faiers, M. C., Cooke, E. M., Breaden, A. L., O'Farrell, S. M.: Isolation of *E.coli*, *Ps.aeruginosa* and *Klebsiella* from food in hospital canteens and schools. *Lancet* II: 390 - 392, 1971
- 241) Price, D. J. E., Sleigh, J. D.: Control of infections due to *Klebsiella aerogenes* in a neurological unit after withdrawal of all antibiotics. *Lancet* II: 1213 - 1215, 1970

Herrn Prof. Dr. W. Marget danke ich dafür, daß er mir das Thema überlassen und mich beim experimentellen und schriftlichen Teil der Arbeit immer verständnisvoll unterstützt und beraten hat.

Herrn Dr. B. Belohradsky danke ich, daß ich bei der Untersuchung immundefizienter Kinder immer mit seiner Unterstützung rechnen durfte sowie für seine Hilfe bei allen immunologischen Fragen.

Für die Durchsicht des Manuskriptes aus mikrobiologischer Sicht bedanke ich mich bei Herrn Dr. P. Wilkinson.

Erl. G. Roos und ihren Mitarbeiterinnen danke ich für die Ratschläge bei der labortechnischen Auswertung.

Ferner danke ich Frau J. Siegerstetter vom Institut für Medizinische Datenverarbeitung für die Anregungen zur Durchführung der statistischen Testverfahren.

Lebenslauf

Name: Engelsberger
Vorname: Ilse
Geburtsdatum: 27. Januar 1952
Geburtsort: Rosenheim (Bayern)

Vater: Engelsberger, Georg
Mutter: Engelsberger, Lydia, geb. Schlosser
Beruf des Vaters: Direktor

Schulbildung: Volksschule Rosenheim 1958 - 1962
Karolinengymnasium Rosenheim 1962 - 1971
Abitur 1971

Studium: Humanmedizin an der Ludwig Maximilians Universität München 1971 - 1977
Naturwissenschaftliche Vorprüfung 1972
Ärztliche Vorprüfung (AO) 1973
1. Abschnitt des Staatsexamens (AO) 1974
2. Abschnitt des Staatsexamens (AO) 1976
3. Abschnitt des Staatsexamens (AO) 1977

